

HET SYNDROOM VAN WAARDENBURG

M.J. HAGEMAN

HET SYNDROOM VAN WAARDENBURG - M.J. HAGEMAN

D.N.1

WAARDENBURG'S SYNDROME

A REVIEW OF THE LITERATURE;
AN INVESTIGATION OF 34 PATIENTS IN THE NETHERLANDS
AND 32 PATIENTS IN KENYA (EAST AFRICA)

(WITH A SUMMARY AND AN EXPLANATION OF THE SYMBOLS USED
IN THE PEDIGREES)

HET SYNDROOM VAN WAARDENBURG

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN
DE GENEESKUNDE AAN DE UNIVERSITEIT VAN
AMSTERDAM, OP GEZAG VAN DE RECTOR
MAGNIFICUS DR A. DE FROE, HOOGLEERAAR IN DE
FACULTEIT DER GENEESKUNDE, IN HET OPENBAAR
TE VERDEDIGEN IN DE AULA VAN DE UNIVERSITEIT
(TIJDELIJK IN DE LUTHERSE KERK, INGANG SINGEL
411, HOEK SPUI) OP DONDERDAG 12 JUNI 1975 DES
NAMIDDAGS TE 4 UUR PRECIES

DOOR

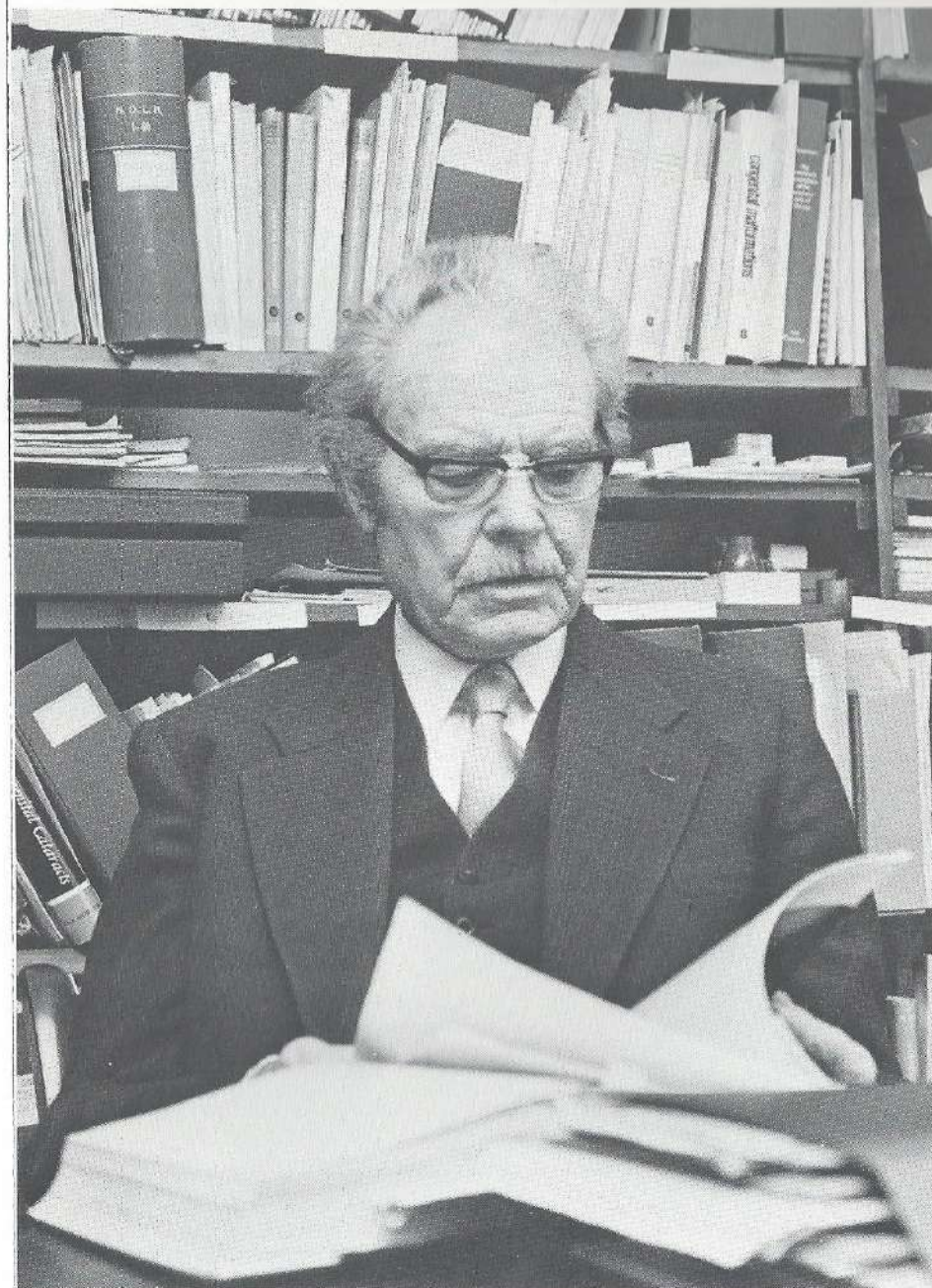
MARINUS JOHANNES HAGEMAN
GEBOREN TE ONSTWEDDE (GR.)

1975
DRUKKERIJ LOS - NAARDEN

Promotor: Prof. Dr. L.B.W. Jongkees

Co-promotor: Prof. Dr. G.M. Bleeker

Co-referent: Prof. Dr. A. de Froe



Dr. P.J. Waardenburg, oogarts-geneticus, in 1974 op 87-jarige leeftijd in zijn bibliotheek.

Aan Dr. P.J. Waardenburg

Het onderzoek in Kenia is mogelijk gemaakt door een subsidie van de Stichting voor Wetenschappelijk Onderzoek van de Tropen (WOTRO).

Dit proefschrift werd bewerkt in de Keel-, Neus- en Oorheelkundige Kliniek van het Wilhelmina Gasthuis te Amsterdam (Hoofd: Prof. Dr. L.B.W. Jongkees) én in de afdeling Ophthalmogenetica (Hoofd: J.W. Delleman) van het Interuniversitair Oogheelkundig Instituut (Hoofd: Prof. Dr. G.M. Bleeker) gevestigd in het Wilhelmina Gasthuis te Amsterdam.

VOORWOORD

Hooggeleerde Jongkees, hooggeachte promotor, de gelegenheid die u mij in 1972 geboden hebt om enige tijd in een dovenschool in Kenia te werken, is de eerste aanzet geweest tot deze promotie. Uw adviezen bij het op schrift stellen van de gegevens en de snelheid waarmee u het manuscript enige malen hebt 'doorgenomen', zijn een grote stimulans geweest deze dissertatie met enige voortvarendheid te schrijven. Ik ben u zeer dankbaar voor de tijd die u aan de voorbereiding van dit proefschrift hebt geschonken ondanks uw vele drukke werkzaamheden.

Opgeleid te zijn in uw kliniek tot keel-, neus- en oorarts, beschouw ik als een groot voorrecht.

Hooggeleerde Bleeker, hooggeachte co-promotor, uw suggesties voor veranderingen in de oogheelkundige gedeelten van dit proefschrift hielden evenzovele verbeteringen in. Voor de mogelijkheid die u mij geboden hebt om enige tijd verbonden te zijn aan de ophthalmo-genetische afdeling van uw instituut ten einde dit proefschrift te bewerken, ben ik u zeer erkentelijk.

Hooggeleerde de Froe, hooggeachte co-referent, uw bereidheid, ondanks uw drukke agenda, dit manuscript te willen lezen en van kritische kanttekeningen te voorzien, heb ik buitengewoon gewaardeerd.

Hooggeleerde Westra, uw hulp en begeleiding bij de voorbereiding van het röntgenonderzoek en bij de beoordeling van de röntgenfoto's zijn van het grootste belang geweest voor het welslagen van het röntgenonderzoek.

Zeer geachte Delleman, beste Willem, met veel plezier denk ik terug aan de vele uren die wij hebben besteed aan het gezamenlijk uitvoeren van het onderzoek en het bewerken van de gegevens. Zonder jouw hulp en inzicht in de genetische en oogheelkundige aspecten van erfelijke aandoeningen was dit 'boekje' nooit geschreven. Door jouw stimulerende enthousiasme heb ik het onderzoek niet tot Kenia beperkt, maar heb ik ook in Nederland patiënten onderzocht. De strekking van het proefschrift is zodoende door jouw toedoen essentieel veranderd.

Ik ben je daar erg dankbaar voor.

Moge onze samenwerking nog lange tijd duren.

Zeer geachte Nemansky, beste Jan, waarschijnlijk kunnen slechts collega-röntgenologen vermoeden hoeveel tijd jij hebt moeten besteden aan het opzetten en uitvoeren van tomografisch onderzoek van de oren van 24 patiënten. Ook het beoordelen van de ongeveer 600 röntgenfoto's is een tijdrovende bezigheid geweest. Met veel genoegen denk ik aan onze plezierige samenwerking terug.

Zeer geleerde Oosterveld, uw grote kennis van het vestibulaire onderzoek en uw hulp bij het bewerken van de gegevens was mij een grote steun.

Zeer geachte Hart, met grote bewondering heb ik toegezien hoe u mijn statistische problemen wist op te lossen.

Mevr. H.A. van Gelder dank ik oprecht voor de hulp bij het uitvoeren van het vestibulaire onderzoek.

Veel dank ben ik verschuldigd aan de dames mevr. B.C. Coenen, bibliothecaresse van de Oogheelkundige Kliniek en mevr. T.M. Traill-Rab, bibliothecaresse van de Keel-, Neus- en Oorheelkundige Kliniek voor het vele werk dat zij verricht hebben om mij de benodigde literatuur te verschaffen.

Voor het vervaardigen van vele foto's en figuren wil ik gaarne mijn dank uitbrengen aan de heren C.M. de Ruijter, B.L.J.C. Willekens, N.W. Dusseldorp, J. Bakker en H. van Poelgeest.

Lieve Jonna, door jouw hulp bij het onderzoek in Kenia werden jouw suggesties bij het schrijven van dit proefschrift des te waardevoller.

Tevens ben ik veel dank verschuldigd aan de volgende instanties:

WOTRO (de Stichting voor Wetenschappelijk Onderzoek van de Tropen) voor de financiële steun bij het onderzoek in 1974 in Kenia.

Kenya Society for Deaf Children, voor de hulp en adviezen bij het onderzoek in Kenia.

Terre des Hommes Nederland, voor de steun om mij in 1972 enige tijd in een dovenschool in Kenia te laten werken.

De bibliotheek van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen te Amsterdam, voor het verschaffen van literatuur uit landen zoals Japan, Turkije, Cuba en Uruguay.

Copyright M.J. Hageman, Haarlem

No part of this book may be reproduced in any form, by print, photoprint, microfilm, or any other means, without written permission from the copyright holder.

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd door middel van druk, fotocopie of op welke andere wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyright houder.

INHOUD

Ten geleide

Pag.

11

Deel I Inleiding, vraagstelling en literatuuroverzicht

1	Inleiding: het onderzoek van Waardenburg	14
2	Vraagstelling	17
3	Literatuuroverzicht <i>212 publikaties met 1285 patiënten met het syndroom</i>	19
4	De kenmerken van het syndroom afzonderlijk beschouwd	
A	Afwijkingen van oogleden, neusrug en wenkbrauwen	25
1	Dystopia canthorum	25
2	Hoge, brede neusrug	30
3	Doorlopende wenkbrauwbogen	31
B	Pigmentafwijkingen van ogen, haren en huid	32
4	Pigmentafwijkingen van de ogen	32
5	Pigmentafwijkingen van haren en huid	33
C	Doofheid en vestibulaire afwijkingen	34
6	Doofheid, aan één of beide oren	34
7	Vestibulaire afwijkingen	38
8	Röntgenonderzoek van cochlea en labrynt	40
D	9 Overige afwijkingen van het syndroom	41
5	Geografische spreiding van het syndroom <i>Het syndroom bij het negroïde ras</i>	43
6	Genetische aspecten van het syndroom	47
7	Pigmentafwijkingen en doofheid bij dieren	50

Deel II 34 patiënten in Nederland

8	Materiaal en methoden	54
9	Beschrijving van 34 patiënten met het syndroom	62
10	Conclusies en samenvatting	74

Deel III 32 patiënten in Kenia

11	Materiaal en methoden	91
12	Beschrijving van 32 patiënten met het syndroom <i>Normale waarden voor afstanden tussen de ogen</i>	96
13	Conclusies en samenvatting	107

*Deel IV Samenvatting en conclusies, summary and conclusions,
aanhangsel, literatuurlijst*

Samenvatting en conclusies
Summary and Conclusions
Aanhangsel
Literatuurlijst

Pag.

	Het syndroom van Waardenburg is genoemd naar de Nederlandse oogarts-geneticus <i>Dr. P.J. Waardenburg</i> , die het in 1951 voor het eerst als een klinische eenheid beschreven heeft.
115	
119	Het syndroom van Waardenburg is autosomaal dominant erfelijk en kan uit de volgende kenmerken bestaan:
123	1. dystopia canthorum (naar lateraal verplaatste binnenooghoeken)
131	2. hoge en brede neusrug
	3. synophrys (doorlopende wenkbrauwbogen)
	4. heterochromie van de irissen of hypoplastische, blauwe irissen aan beide zijden
	5. witte haarlok midden-vóór op het hoofd en/of vroeg grijs
	6. aangeboren perceptieslechthorendheid, aan één of beide oren.
	Bovendien komt bij het syndroom vaak leukisme (incomplete albinisme) van de huid voor.
	Aangeboren doofheid, welke als onderdeel van het syndroom kan voorkomen, is een buitengewoon ernstige aandoening. Het vroegtijdig ontdekken van doofheid is belangrijk voor een maximaal resultaat van de revalidatie.
	Het ontdekken van doofheid als onderdeel van het syndroom van Waardenburg is enerzijds gemakkelijk, omdat mensen met het syndroom vaak zulke opvallende pigmentafwijkingen van huid, haren en ogen hebben. Anderzijds is het ontdekken van doofheid als onderdeel van het syndroom moeilijk, omdat het syndroom zo weinig voorkomt (bij 1 op de ongeveer 40.000 Nederlanders volgens <i>Waardenburg 1951</i>).
	Aangezien een zeldzame aandoening gemakkelijker herkend wordt, als de aandoening bekend is, is het doel van dit proefschrift onder meer, het vestigen van de aandacht op dit ziektebeeld.

DEEL I

INLEIDING

VRAAGSTELLING

LITERATUUROVERZICHT

DE KENMERKEN VAN HET SYNDROOM
AFZONDERLIJK BESCHOUWD

INLEIDING: HET ONDERZOEK VAN WAARDENBURG

Eerste observaties

In 1947 werd *Waardenburg* geconsulteerd door een doof geboren patiënt in verband met vermindering van het gezichtsvermogen. Het viel *Waardenburg* op, dat de patiënt naar lateraal verplaatste binnenooghoeken had (*dystopia canthi medialis lateroversa*). De combinatie van aangeboren doofheid en de bovenbeschreven ooglid aandoening deed hem denken aan de beschrijving die *van der Hoeve* in 1916 gegeven had van één paar tweeling-zusjes. Ook zij hadden *dystopia canthorum* en waren doof.

In december 1947 hield *Waardenburg* een voordracht over zijn patiënt op de vergadering van het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap. Tijdens de discussie vertelde *Goedbloed*, een oogarts uit Den Haag, dat hij dezelfde combinatie gezien had bij een meisje en leverde zodoende aan *Waardenburg* zijn vierde Nederlandse patiënt.

In dezelfde tijd zag *Waardenburg* een foto van een broer en een zuster met een witte haarlok midden-vóór op het hoofd en 'hypertelorisme' in *Walsh's Clinical Neuro-Ophthalmology* (1947). *Waardenburg* meende dat de kinderen géén echt hypertelorisme hadden, maar *dystopia canthorum*. In de tekst stond vermeld dat beide kinderen ernstig slechthorend waren.

In Genève was *Waardenburg* in 1948 in de gelegenheid een meisje te onderzoeken, dat *Klein* in 1947 beschreven had. Zij was doof en had *dystopia canthorum*, een witte haarlok en leukisme van de huid. Tevens had ze het *Rocher-Sheldon* syndroom, bestaande uit aangeboren amyoplasieën van skeletspieren en dysplasieën van het skelet.

Onderzoek van leerlingen van dovenscholen

De combinatie van doofheid en *dystopia canthorum* bij 4 Nederlanders, 2 Amerikanen en bij 1 Zwitserse was voor *Waardenburg* reden om een systematisch onderzoek in te stellen naar het vóórkomen van deze combinatie bij de leerlingen van de 5 Nederlandse scholen voor doven in Rotterdam, Amsterdam, Groningen, Voorburg en St. Michielsgestel.

In de periode van 1948 tot 1950 onderzocht hij in totaal 1050 leerlingen van dovenscholen op het voorkomen van de bovengenoemde combinatie.

Tijdens het onderzoek merkte *Waardenburg* dat hij te doen had met een tot dan toe onbekend syndroom, dat uit de volgende 6 kenmerken bestond:

1. Naar lateraal verplaatste mediale ooghoeken (*dystopia canthi medialis lateroversa*), in combinatie met *dystopia* van de traanpunten aan de onderzijde en blepharophimosis.
2. Hoge en brede neuswortel (*hyperplasia radialis nasi*).
3. Sterke wenkbrauwbeharing, vooral mediaal, zodat de wenkbrauwen in elkaar doorlopen (*hyperplasia supercilii medialis*).
4. Verschillende kleur van de irissen van de ogen, geheel of gedeeltelijk (*heterochromia iridum totalis sive partialis*).

5. Aangeboren doofheid of slechthorendheid (*surditas congenita*).

6. Witte haarlok, midden-vóór op het hoofd, als een vorm van partiële albinisme (*leucismus pilorum of poliosis*).

Bij de 1050 onderzochte leerlingen van de dovenscholen trof *Waardenburg* 13 patiënten met de ooglidanomalie aan. Door hun familieleden te onderzoeken, merkte hij dat de kenmerken met wisselende penetrantie voorkwamen.

Familieonderzoek

De 13 leerlingen van de dovenscholen met de ooglidanomalie en de 4 eerder beschreven Nederlandse patiënten vormden voor *Waardenburg* het uitgangspunt voor zijn familieonderzoek en worden daarom probanden genoemd. Deze 17 probanden bleken tot 14 families te behoren. In de 14 families hadden 114 personen, inclusief de probanden, tekenen van het syndroom. Bij 5 families bleek alléén de proband het syndroom te hebben, zodat *Waardenburg* aannam dat deze patiënten nieuwe mutanten waren. In de andere 9 families kwam het syndroom bij 109 personen voor, en wel bij 61 mannen en 48 vrouwen. Beide geslachten bleken het syndroom over te dragen aan beide geslachten, zodat *Waardenburg* concludeerde dat het syndroom autosomaal (niet-geslachtsgebonden) erfelijk was.

In de families 5 tot en met 12 bleken 170 kinderen voor te komen, van wie één van de ouders het syndroom had. Ongeveer de helft van hen (87) bleek wél kenmerken van het syndroom te hebben en de andere helft (83) niet. Een dergelijke 1:1 verdeling kan alleen optreden bij een dominant erfelijke aandoening.

Het syndroom bleek dus autosomaal dominant erfelijk te zijn.

Penetrantie van de kenmerken

De frequentie waarmee de verschillende kenmerken voorkomen (penetrantie genaamd) werd door *Waardenburg* berekend uit de gegevens die hij verkreeg bij het familie-onderzoek. De probanden werden door hem bij zijn berekening weggelaten, omdat zij voor een groot deel gevonden waren bij het onderzoek op de dovenscholen. *Waardenburg* meende dat de penetrantie van doofheid te hoog berekend zou worden, indien hij ze wel zou meerekenen. Omdat 3 families ieder 2 probanden hadden, telde hij de 64 familieleden van deze probanden dubbel.

Door de 17 probanden niet mee te tellen en de 64 familieleden dubbel te berekenen, kwam hij op een totaal van 161 familieleden.

De verdeling van de verschillende kenmerken over deze familieleden wordt in tabel 1 weergegeven. Deze cijfers zijn in de literatuur welke later over het syndroom verscheen veelvuldig aangehaald.

Alle kenmerken van het syndroom bleken bij evenveel mannen als vrouwen voor te komen, behalve de doofheid. Doofheid kwam bij 2 maal zoveel mannen als vrouwen voor, namelijk bij 24 mannen en bij 12 vrouwen.

Behalve de bovengenoemde kenmerken van het syndroom trof *Waardenburg* bij sommige patiënten leukisme van de huid aan. Hij heeft niet stelselmatig onderzocht bij hoeveel patiënten leukisme voorkwam.

TABEL 1. Penetrantie van de kenmerken van het syndroom (*Waardenburg* 1951)

	161 familie- leden	%
Dystopia canthorum	159	99
Hoge, brede neusrug	126	78
Doorlopende wenkbrauwen	73	45
Heterochromie der irissen	41	25
Witte haarlok	27	17
Doofheid	32	20

Frequentie van voorkomen van het syndroom

Om de frequentie te berekenen waarmee het syndroom voorkomt, is *Waardenburg* uitgegaan van zijn bevinding dat 12 (en niet 13 zoals bij zijn familieonderzoek) van de 1050 leerlingen van de dovenscholen het syndroom hadden.

Hij nam op grond van cijfers van *Timmer* (1948) aan dat 80% (840) van de 1050 leerlingen aangeboren doof was. Het percentage leerlingen met aangeboren doofheid als onderdeel van het syndroom werd door hem berekend op 1,4% (namelijk 12 leerlingen op 840). Op grond van inlichtingen van het Centraal Bureau voor de Statistiek te Den Haag stelde hij dat 1 op de 3030 Nederlanders aangeboren doof was.

Het percentage Nederlanders dat het syndroom mét doofheid had werd uit bovenstaande cijfers berekend: $1/3030 \times 12/840 = 0,00047\%$ van de 10 miljoen Nederlanders in 1950; dus ongeveer 1 op de 200.000 Nederlanders had doofheid als onderdeel van het syndroom.

Omdat slechts 20% van de mensen met het syndroom doof is, werd de frequentie van het syndroom met of zonder doofheid $200.000 \times 20/100 = 1$ op de ongeveer 40.000 Nederlanders.

VRAAGSTELLING

Doofheid aan beide zijden is het ernstigste kenmerk van het syndroom van *Waardenburg*. De frequentie waarmee doofheid als onderdeel van het syndroom voorkomt, is van veel belang voor de erfelijkheidsadvisering van ouders met het syndroom.

Een belangrijke vraag is dan ook: komt doofheid werkelijk bij 20% van de patiënten met het syndroom voor, zoals *Waardenburg* in 1951 berekend heeft.

Bij zijn berekening in 1951 heeft *Waardenburg* de penetrantie van de kenmerken van het syndroom berekend door de probanden niet mee te rekenen, terwijl zij juist alle 17 doof waren. Bovendien heeft hij 64 familieleden van 3 families met 2 probanden dubbel gerekend. Bij de patiënten die *Waardenburg* in 1951 beschreven heeft, heb ik de penetrantie van de kenmerken herberekend door de dove probanden wél mee te rekenen en de 64 familieleden van de families met 2 probanden niet dubbel te berekenen; het aantal patiënten met het syndroom van *Waardenburg* blijkt dan 114 te bedragen (zie tabel 2). In tabel 2 heb ik tevens de penetrantie van de kenmerken volgens mijn herberekening vergeleken met de oorspronkelijke percentages van *Waardenburg* in 1951.

TABEL 2. Penetrantie van de kenmerken van het syndroom volgens *Waardenburg* 1951 en bij herberekening

	Berekening volgens <i>Waardenburg</i> (aantal familieleden = 161) %	Herberekening (aantal probanden en familieleden = 114) %
Dystopia canthorum	99	97
Hoge, brede neusrug	78	81
Doorlopende wenkbrauwen	45	58
Heterochromie der irissen	25	31
Witte haarlok	17	25
Doofheid	20	32

Er blijkt een vrij groot verschil te bestaan tussen de penetrantie van doofheid berekend volgens de methode van *Waardenburg* (20%) en volgens de herberekening (32%).

Het grote verschil in de gevonden penetrantie van doofheid, is voor mij een belangrijke reden geweest om alle literatuur over het syndroom te bestuderen en patiënten met het syndroom in Nederland en Kenia te onderzoeken, om de volgende vraag te kunnen beantwoorden:

Hoe vaak komt doofheid als onderdeel van het syndroom voor?

Behalve de bovenstaande hoofdvraag zijn er de volgende nevenvragen gesteld:
— Welke vormen van slechthorendheid kunnen er voorkomen bij het syndroom?

- Zijn er vestibulaire afwijkingen aantoonbaar bij het syndroom?
- Kunnen er afwijkingen aan de benige begrenzing van het binnenoor bij patiënten met het syndroom aangetoond worden door middel van röntgenonderzoek?
- Wat is de frequentie van het syndroom bij het negroïde ras (in Kenia) en hoe is de penetrantie en expressie bij het negroïde ras in vergelijking met het blanke ras?

LITERATUUROVERZICHT

212 publikaties met 1285 patiënten met het syndroom van Waardenburg

Het is verwonderlijk dat het gecombineerd voorkomen van pigmentafwijkingen en aangeboren doofheid pas in 1951 door *Waardenburg* als een klinische eenheid beschreven is.

In de vorige eeuw werd voor het eerst melding gemaakt van heterochromie van de ogen bij patiënten met aangeboren doofheid. Zo vermeldde *Wilhelmi* in 1873 deze combinatie bij 1 patiënt, *Féré* in 1896 bij 4 patiënten en *Uchermann* in 1901 ook bij 1 patiënt.

Pas in 1905 werd voor het eerst een patiënt beschreven die behalve heterochromie van de ogen en aangeboren doofheid ook een witte haarlok had. De patiënt werd gedemonstreerd door *Hammerschlag* tijdens een bijeenkomst van de Oostenrijkse Keel-, Neus- en Oorheelkundige Vereniging.

In 1910 werd door *Urbantschitsch* een patiënt vermeld met heterochromie van de ogen, partiële albinisme en epicanthus.

Van der Hoeve beschreef in 1916 voor het eerst dystopia canthorum bij een paar dove tweeling-zusters in Groningen.

In zijn artikel in 1951 vermeldde *Waardenburg* nog 10 andere publikaties over patiënten met ziektebeelden, die waarschijnlijk tot zijn syndroom gerekend kunnen worden.

Aan de bovengenoemde publikaties over het gecombineerd voorkomen van doofheid en pigmentafwijkingen, die vóór 1951 verschenen zijn, kunnen de volgende twee toegevoegd worden. De eerste publikatie is die van *Henning* uit 1928, die vermeldde dat hij bij 847 dove kinderen in Zweden 4 kinderen met heterochromie van de ogen aangetroffen had. In de tweede publikatie (*Touraine e.a. 1936*) werd een patiënt met vele kenmerken van het syndroom beschreven.

Pas in 1951 werden al deze kenmerken met elkaar in verband gebracht door *Waardenburg*, die aantoonde dat de kenmerken tot één erfelijk syndroom behoorden. Het syndroom wordt sindsdien naar *Waardenburg* genoemd. Door enkele auteurs wordt het ziektebeeld ook het Klein-Waardenburg of het Waardenburg-Klein syndroom genoemd, naar aanleiding van de éne patiënt, die *Klein* in 1947 én in 1950 beschreven heeft.

Alle bovenstaande publikaties én de publikaties, die over het syndroom van *Waardenburg* verschenen zijn sinds 1951 tot 1 januari 1975 zijn in tabel 28 in chronologische volgorde vermeld (zie aanhangsel).

Vóór *Waardenburg* in 1951 de verschillende kenmerken van het syndroom als een klinische eenheid beschreven heeft, zijn er 23 artikelen verschenen, waarin 60 patiënten beschreven zijn met verschijnselen die doen vermoeden dat zij het syndroom van *Waardenburg* hadden.

Vanaf 1951 zijn er 189 publikaties verschenen waarin 1225 patiënten beschreven zijn (zie tabel 3). De artikelen die verschenen zijn in de Nederlandse, Engelse, Franse, Duitse, Spaanse, Italiaanse en Scandinavische talen zijn door mij in de oorspronkelijke taal gelezen.

TABEL 3. 1225 patiënten met het syndroom uit de literatuur vanaf 1951

	Aantal publikaties	Aantal patiënten
Totaal aantal	189	1225
Ontoegankelijk of onvolledig	17	83
Zonder nieuwe patiënten	33	—
Patiënten zonder familie- onderzoek	36	178
Patiënten met familie- onderzoek	103	964

De 964 patiënten mét familieonderzoek zijn te verdelen in:

1. Patiënten zonder dystopia canthorum	21	159
2. Patiënten mét dystopia canthorum, zonder registratie der oogafstanden	58	529
3. Patiënten mét dystopia canthorum, met nauwkeurige registratie der oogafstanden	24	276

Zeventien artikelen waren ontoegankelijk of onvolledig; tenminste 83 patiënten worden hierin vermeld. In 33 publikaties worden géén nieuwe patiënten genoemd en in 139 artikelen worden 1142 patiënten min of meer uitvoerig beschreven.

Om een indruk te krijgen van de penetrantie van de kenmerken is het noodzakelijk de familieleden van een patiënt nauwkeurig te onderzoeken. Daarom heb ik de resterende 1142 patiënten verdeeld in een categorie patiënten (178), van wie de familie níet onderzocht is en een groep patiënten (964), van wie de familie wél onderzocht is.

Omdat dystopia canthorum een belangrijk onderdeel van het syndroom is (zie hoofdstuk 4.1) zijn de 964 patiënten, van wie de familie wél onderzocht is, verdeeld in een categorie patiënten zonder dystopia canthorum (159) en in een groep patiënten mét dystopia canthorum (805). De laatste categorie is weer onderverdeeld in een groep patiënten, bij wie de afstanden tussen de ogen, die bepalend zijn voor dystopia canthorum, níet geregistreerd zijn (529) en in een groep patiënten, bij wie de afstanden tussen de ogen nauwkeurig geregistreerd zijn (276).

Allereerst zullen wij nader ingaan op de groep patiënten (529) bij wie de familie wél onderzocht is en bij wie dystopia canthorum beschreven is. Doordat de afstanden tussen de ogen niet opgegeven zijn, kan helaas niet beoordeeld worden, of zij dystopia canthorum hebben volgens de criteria van het volgende hoofdstuk. Daarom lijkt deze groep minder geschikt voor nadere bestudering van de penetrantie van de kenmerken van het syndroom van Waardenburg.

De penetrantie van de kenmerken kan wél goed bestudeerd worden bij de groep patiënten (159) zonder dystopia canthorum bij wie de familie onderzocht is en bij de

categorie patiënten (276) mét dystopia canthorum en nauwkeurig geregistreeerde oogafstanden.

Het merendeel der beschreven families is gevonden doordat de proband in verband met doofheid medische hulp zocht. Indien doofheid als onderdeel van het syndroom in sommige families vaker voorkomt dan in andere, dan hebben families met veel doofheid meer kans beschreven te worden in de literatuur dan families met weinig doofheid. Wanneer we nu de penetrantie (in frequentiepercentages) van de kenmerken van het syndroom berekenen van de in de literatuur beschreven patiënten, dan is het gevonden percentage doofheid misschien te hoog.

Door de probanden die bijna allen doof zijn, níet mee te rekenen, kan een correctie toegepast worden op de berekening van het percentage patiënten met doofheid als onderdeel van het syndroom van Waardenburg. Waarschijnlijk echter zal op deze manier berekend, het percentage doofheid te laag zijn.

Bij de 159 patiënten zonder dystopia canthorum en bij de 276 patiënten mét nauwkeurig geregistreeerde dystopia canthorum, bij wie allen de familie onderzocht is, is de penetrantie van de kenmerken op twee manieren berekend: namelijk in de eerste plaats door de probanden wél mee te rekenen en in de tweede plaats door ze weg te laten.

In tabel 4 zijn in chronologische volgorde de publikaties weergegeven, waarin 276 patiënten mét dystopia canthorum en familieonderzoek zijn beschreven. Indien in één publikatie verschillende families beschreven zijn, zijn alléén de families en hun familieleden met nauwkeurig geregistreeerde dystopia canthorum en familieonderzoek in tabel 4 opgenomen. *Waardenburg* bijvoorbeeld heeft in 1951 114 patiënten beschreven bij 14 families. Bij 2 families met 4 patiënten, komt géén dystopia canthorum voor; zij zijn dan ook níet in tabel 4 opgenomen. Ook andere auteurs vermelden verschillende families, namelijk *Delmarcelle e.a. (1958)*, *DiGeorge e.a. (1960)*, *Mouraux (1962)*, *Partington (1964)*, *Ahrendts (1965)*, *Francois e.a. (1965)* en *Arias (1971)*.

Bij de 276 patiënten uit tabel 4 blijkt het syndroom bij ongeveer evenveel mannen als vrouwen voor te komen, namelijk bij 139 mannen en 137 vrouwen.

In tabel 5 is de penetrantie van de kenmerken bij de 276 patiënten uit tabel 4 op 2 manieren berekend, namelijk door de probanden mee te rekenen én door ze weg te laten.

Alleen wat betreft de doofheid leveren deze 2 wijzen van berekening een duidelijk verschil op, namelijk 28% doofheid aan beide zijden door de probanden wél mee te rekenen en 18% door ze weg te laten.

Omdat bij de eerste berekening de doofheid wat hoog berekend is en bij de tweede te laag, zullen we aannemen dat doofheid bij ongeveer 1/4 der patiënten met het syndroom mét dystopia canthorum voorkomt.

Wat betreft de penetrantie van de andere kenmerken van het syndroom, is het opvallend dat indien in één familie één patiënt het syndroom mét dystopia canthorum heeft, dat dan nagenoeg (99%) alle andere patiënten met het syndroom in die familie óók dystopia canthorum hebben.

Samen met de dystopia canthorum komt bij een groot deel der 276 patiënten tevens een hoge, brede neusrug voor (78%), evenals doorlopende wenkbrauwbehaaring (68%).

TABEL 4. 24 publikaties met 276 patiënten met het syndroom met dystopia canthorum en familieonderzoek

Jaar	Auteur(s)	Aantal patiënten	Jaar	Auteur(s)	Aantal patiënten
1951	Waardenburg	110	1965	Rugel e.a.	4
1958	Delmarcelle e.a.	1	1966	de Haas e.a.	15
1959	Partington	5	1967	Pandit e.a.	3
1960	DiGeorge e.a.	10	1968	Chew e.a.	7
1961	Pirodda e.a.	1		Marx e.a.	1
1962	Aasved	10		Mello e.a.	8
	Mouraux	4		Ulivelli e.a.	7
	Thorkilgaard	7	1971	Arias	14
1963	Jain e.a.	3		Pantke e.a.	2
1964	Partington	4		Tay	9
1965	Ahrendts	8	1972	Chung	5
	François e.a.	24	1973	Viswanathan	14

TOTAAL 24 publikaties met 276 patiënten, van wie 139 mannen en 137 vrouwen, uit 44 families.

TABEL 5. Penetrantie der kenmerken bij de patiënten met het syndroom met dystopia canthorum en familieonderzoek, berekend door de probanden wel mee te rekenen en door ze weg te laten

	276 patiënten mèt probanden	230 patiënten zónder probanden
	%	%
Dystopia canthorum	99	99
Hoge, brede neusrug	78	75
Doorlopende wenkbrauwbogen	68	65
Heterochromie der irissen	31	25
(hypoplastische, blauwe irissen)	(9)	(9)
Witte haarlok	33	28
(vroeg grijs)	(9)	(10)
Leukisme	7	7
Doofheid aan beide zijden	28	18
(aan één zijde)	(8)	(8)

In tabel 6 zijn de 24 publikaties met 159 patiënten zónder dystopia canthorum weergegeven. Bij de 159 beschreven patiënten bevinden zich ongeveer evenveel mannen als vrouwen, namelijk 86 mannen en 73 vrouwen.

In tabel 7 is de penetrantie van de kenmerken van het syndroom bij de patiënten zónder dystopia canthorum mèt familieonderzoek gegeven. Ook deze is berekend door de probanden wél en door ze niet mee te rekenen.

Het blijkt dat de 2 wijzen van berekening alleen een duidelijk verschil geven in voorkomen van doofheid. Door de probanden wél mee te rekenen, kwam het percentage doofheid aan beide zijden op 53% en het verminderde tot 41% door de pro-

banden niet mee te rekenen. Uit beide berekeningen volgt dat ongeveer de helft van de patiënten zónder dystopia canthorum doof is.

Uit tabel 7 blijkt dat de patiënten zónder dystopia canthorum ook vrij zelden een hoge, brede neusrug hebben en doorlopende wenkbrauwbeharing. Zij hebben vooral doofheid in combinatie met pigmentafwijkingen van ogen, haren en huid.

In de volgende hoofdstukken zullen wij de penetrantie van de kenmerken van het syndroom uit de tabellen 5 en 7 aanhouden die gevonden is door de probanden wél mee te rekenen. Hierbij dienen wij ons dan wel te realiseren dat de doofheid waarschijnlijk iets te hoog berekend is.

TABEL 6. 24 publikaties met 159 patiënten zonder dystopia canthorum en met familieonderzoek

Jaar	Auteur(s)	Aantal patiënten	Jaar	Auteur(s)	Aantal patiënten
1951	Waardenburg	4	1964	Stephens	2
1958	McKenzie	5	1965	Ahrendts	26
1959	Diallinas	3		Hansen e.a.	7
	Nicolaissen	2	1966	Uyama	3
	Porot e.a.	1	1968	Marcus	20
	Porot e.a.	1	1969	Gladstone	2
1961	Borbolla e.a.	13		Suda	2
1962	Campbell e.a.	9		Walsh e.a.	3
	Ghosh	1	1970	Amini Elihou	6
	Llarent e.a.	1		Biéder e.a.	2
	Partsch	20	1972	Sinabulaya	1
	Scott e.a.	1	1974	Soussi	24

TOTAAL 24 publikaties met 159 patiënten, van wie 86 mannen en 73 vrouwen, uit 47 families.

TABEL 7. Penetrantie der kenmerken bij de patiënten zonder dystopia canthorum en met familieonderzoek, berekend door de probanden wel mee te rekenen en door ze weg te laten

	159 patiënten mèt probanden	112 patiënten zónder probanden
	%	%
Dystopia canthorum	0	0
Hoge, brede neusrug	29	31
Doorlopende wenkbrauwbogen	23	23
Heterochromie der irissen	31	21
(hypoplastische, blauwe irissen)	(15)	(12)
Witte haarlok	39	38
(vroeg grijs)	(6)	(8)
Leukisme	15	16
Doofheid aan beide zijden	53	41
(aan één zijde)	(4)	(4)

Vóór *Waardenburg* in 1951 de verschillende kenmerken van het syndroom als een klinische eenheid beschreef, waren 23 artikelen met 60 patiënten met kenmerken van het syndroom verschenen. Vanaf 1951 zijn 1225 patiënten met het syndroom in 189 publikaties beschreven.

Afhankelijk van familieonderzoek en het nauwkeurig registreren van de interoculaire afstanden konden met behulp van de selectiecriteria voor dystopia canthorum die in het volgende hoofdstuk weergegeven zijn, 2 groepen patiënten geselecteerd worden, bij wie de penetrantie van de kenmerken bestudeerd werd.

De eerste groep bestaat uit 159 patiënten zonder dystopia canthorum; van hen is ongeveer de helft doof.

De tweede groep bestaat uit 276 patiënten mét dystopia canthorum, van wie ongeveer een kwart doof is.

DE KENMERKEN VAN HET SYNDROOM AFZONDERLIJK BESCHOUWD

4.A. AFWIJKINGEN AAN OOGLEDEN, NEUSRUG EN WENKBRAUWEN

4.1. DYSTOPIA CANTHORUM

Beschrijving

Dystopia canthorum medialis lateroversa met blepharophimosis is door *van der Hoeve (1916)* voor het eerst beschreven als een aparte klinische eenheid. De aandoening wordt gekenmerkt door een verplaatsing naar lateraal van de mediale ooghoeken (zie fig. 1). Het gevolg is een grotere afstand tussen de mediale ooghoeken. Ook de traanpunten aan de onderzijde zijn naar lateraal verplaatst en bevinden zich vóór de cornea. Bij dystopia canthorum is de afstand tussen de pupillen en die tussen de buitenooghoeken niet toegenomen. Omdat de afstand tussen de binnen-ooghoeken wél is toegenomen, resulteert dit in een verkorting van de oogspleet in de horizontale richting (blepharophimosis). Dientengevolge is een geringer deel van de sklera zichtbaar aan de mediale zijde van het oog, terwijl de sklera aan de laterale zijde wél normaal te zien is. Hierdoor lijkt het soms alsof de patiënt strabismus convergens heeft (pseudo-strabismus). Omdat de traanpunten aan de onderzijde naar lateraal verplaatst zijn, terwijl de uitmonding van het traankanaal in

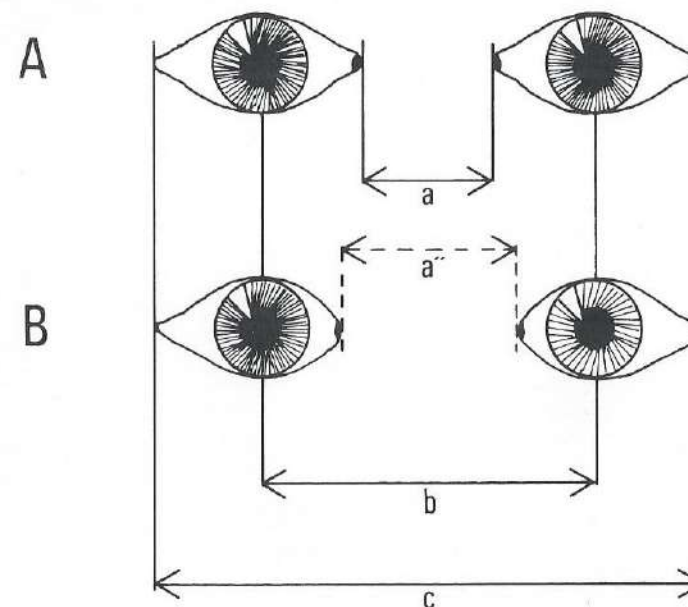


Fig. 1. Afstanden tussen de ogen, ter bepaling van dystopia canthorum:

a- afstand tussen binnen-ooghoeken

b- afstand tussen pupillen

c- afstand tussen buiten-ooghoeken

(A) Normale toestand

(B) Dystopia canthorum: alléén toegenomen afstand tussen de binnen-ooghoeken (a'').

de neus zijn normale plaats behoudt, zijn de traankanalen bij dystopia canthorum langer en is de traanafvoer vaak slechter. Soms treedt hierbij een dacryocystitis op.

De aandoening dient onderscheiden te worden van hypertelorisme (zie fig. 2B), welke door Greig in 1924 voor het eerst beschreven werd. Bij hypertelorisme is de afstand tussen de beide orbitae te groot. Bij meting der interoculaire afstanden blijkt niet alleen de afstand tussen de binnenooghoeken, maar ook die tussen pupillen en buitenooghoeken toegenomen te zijn. De traanpunten bevinden zich op hun normale plaats, tussen binnenooghoek en de mediale rand van de cornea. De ooglidspleet heeft zijn normale lengte in horizontale richting behouden en de normale hoeveelheid sklera is zichtbaar, zowel aan de mediale als aan de laterale zijde van het oog.

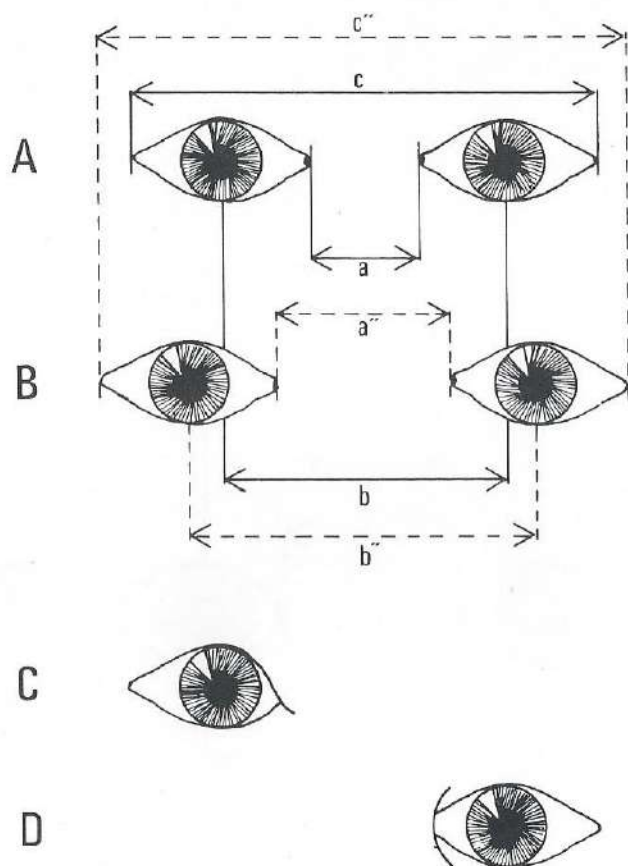


Fig. 2. Aandoeningen, die onderscheiden dienen te worden van dystopia canthorum (A is de normale toestand):

(B) Hypertelorisme: toegenomen afstand tussen binnenooghoeken (a''), pupillen (b'') en buitenooghoeken (c'')

(C) Mongolenplooi

(D) Mediale epicanthus plooi.

Bovendien komt hij hypertelorisme meestal een lage neuswortel voor (Gates 1946), terwijl bij het syndroom van Waardenburg de neuswortel juist sterk promineert. Soms echter komen hypertelorisme én dystopia canthorum samen voor. Waardenburg (1951) beschrijft één patiënt met de gecombineerde aandoening. Delmarcelle e.a. (1958), Silenzi (1968) en Ulivelli e.a. (1968) vermelden samen 9 patiënten met het gecombineerde voorkomen van dystopia canthorum én hypertelorisme.

De dystopia canthorum dient ook onderscheiden te worden van de mongolenplooi (zie fig. 2C), die bij mensen van het mongoolse ras voorkomt. De mongolenplooi bestaat uit een huidplooi, die gedeeltelijk het bovenste, mediale deel van de oogspleet bedekt, evenals de caruncula lacrimalis. Er is een schijnbare blepharophimosis.

Bovendien geeft de mediale epicanthus (zie fig. 2D) soms aanleiding tot verwarring met dystopia canthorum. De mediale epicanthus wordt gevormd door een verticale huidplooi, die bij het laterale deel van de neuswortel begint en nét langs de mediale ooghoek naar beneden loopt, zodoende het boven- en onderooglid verenigend. Hierbij bestaat géén blepharophimosis. Een dergelijke huidplooi komt bij alle menselijke rassen voor in de derde tot zesde maand van de foetale ontwikkeling en verdwijnt meestal tegen de tijd dat het kind geboren wordt.

Diagnose

De diagnose dystopia canthorum kan gesteld worden, indien de afstand tussen de binnenooghoeken (a) groot is, terwijl de afstand tussen de pupillen (b) en tussen de buitenooghoeken (c) normaal is. Ook de verplaatsing naar lateraal van de traanpunten, en de grootte en vorm van de ooglidspleet kunnen een bijdrage leveren aan het stellen van de diagnose. De 3 bovengenoemde interoculaire afstanden echter geven de belangrijkste informatie en zijn gemakkelijk te meten.

Wanneer wij de interoculaire afstanden gebruiken om de diagnose dystopia canthorum te stellen moeten wij beschikken over de normale waarden van die afstanden.

De meest uitgebreide studie over de normale waarden van de interoculaire afstanden is misschien wel die van Jöhr (1953). Hij geeft de interoculaire afstanden in curves weer bij 12 normale personen van het blanke ras per leeftijdsgroep van 7-18 maanden, 19-30 maanden, 2½ tot 3½ jaar enzovoorts tot een leeftijd van 20½ jaar. Bovendien werden 24 volwassenen in de leeftijd van 24 tot 80 jaar gemeten.

Zijn curves voor de afstanden tussen de binnenooghoeken en de buitenooghoeken zijn weergegeven in fig. 3. Curves voor de afstanden tussen de pupillen worden door hem niet gegeven.

De wijze waarop de curves geconstrueerd zijn uit de gevonden waarden van de interoculaire afstanden, wordt door Jöhr onvolledig beschreven.

- Volgens Pryor (1969) bedragen de afstanden tussen de pupillen bij 391 volwassen mannen en vrouwen in Californië gemiddeld 61 mm met een spreiding van 54 tot 75 mm. Bij 716 kinderen van 6 jaar bedraagt die afstand gemiddeld 51 mm met een spreiding van 45 tot 60 mm. Bij kinderen ouder dan 6 jaar neemt de afstand tussen de pupillen gemiddeld per jaar 1 millimeter toe tot het gemiddelde van 61 mm op de volwassen leeftijd bereikt is.

Hoe groot moet nu de afstand tussen de binnenooghoeken (a) zijn en hoe dient

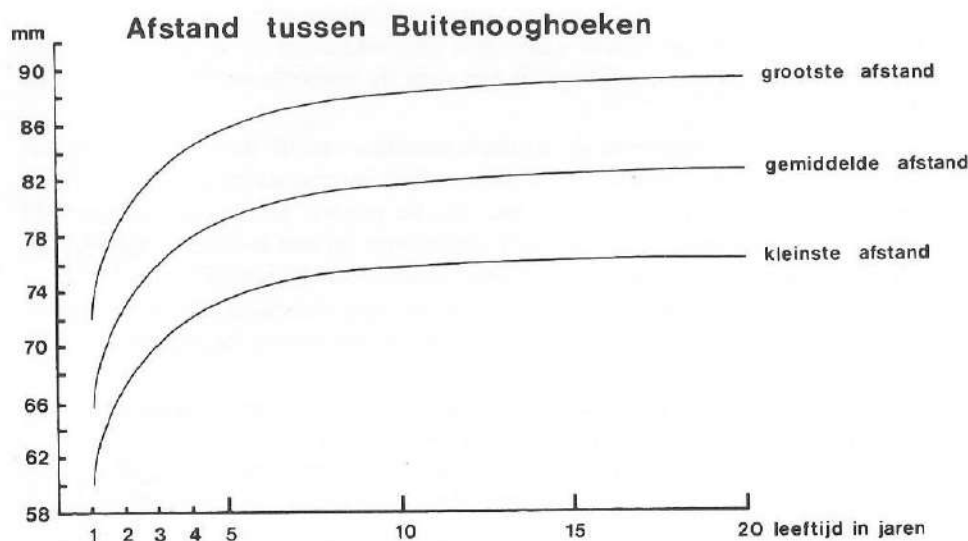
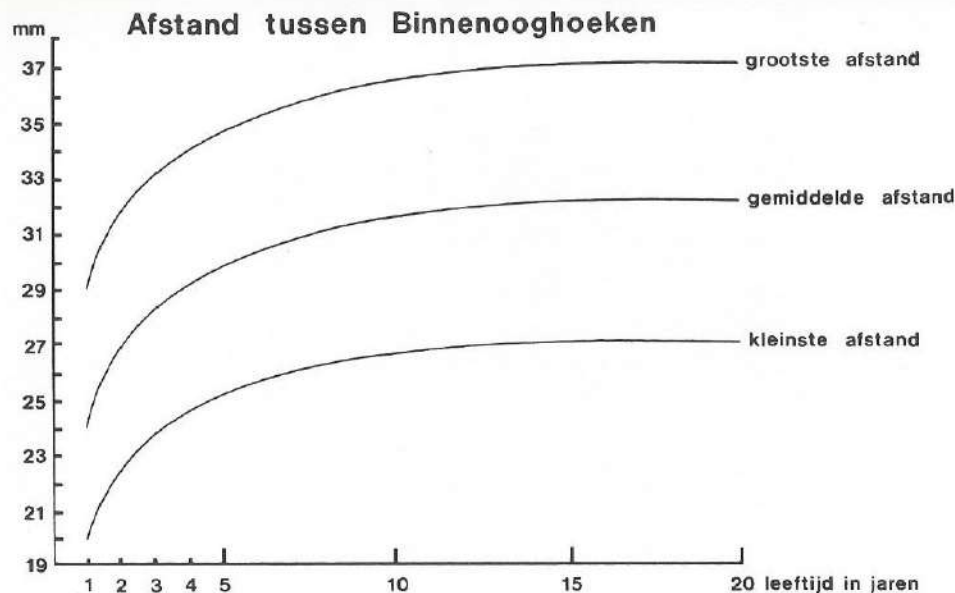


Fig. 3. Normale afstanden tussen binnennooghoecken en buitennooghoecken bij mensen van het blanke ras van verschillende leeftijden, volgens Jöhr (1953).

de relatie te zijn tussen deze afstand en de afstanden tussen de pupillen (b) en de buitennooghoecken (c), alvorens we mogen spreken van dystopia canthorum?

In het artikel, dat samen met *Waardenburg's* oorspronkelijke publikatie in 1951 verscheen, werd door *Cotterman* de discriminerende functie L ingevoerd, om de patiënten mét dystopia te onderscheiden van de patiënten zonder de aandoening. De functie L ziet er als volgt uit: $L = a - 0,2497b - 0,2119c - 3,909$, waarbij a, b en c de bovengenoemde interoculaire afstanden aanduiden. Indien de functie > 0 is, heeft de patiënt wél dystopia canthorum en indien de functie < 0 is, bestaat er geen dystopia canthorum.

Partington (1964) voert als criterium, om de dystopia canthorum te bepalen, de index a/b in. De index bleek bij de 3 patiënten die hij in 1964 met het syndroom van *Waardenburg* beschreef groter te zijn dan 0,70.

Francois e.a. (1965) voeren de index c/a in. Gewoonlijk bevinden de waarden voor de index zich tussen 2,45 en 2,96. Gemiddeld is de index 2,70. Zij spreken van dystopia canthorum, indien de index $< 2,35$ is.

Arias (1971) wijzigde *Cotterman's* functie L om hem toch te kunnen gebruiken bij het bewerken van de gegevens over patiënten uit de literatuur, wanneer óf de afstand b óf de afstand c ontbrak. Indien b of c ontbrak, kon de dystopia canthorum bepaald worden met behulp van *Cotterman's* gewijzigde formule:

$$X = \frac{2a - (0,2119c + 3,909)}{c} \quad \text{óf}$$

$$Y = \frac{2a - (0,2497b + 3,909)}{b}$$

Indien $Y \geq 0,98$ of $X + Y > 1,60$ stelt *Arias* de diagnose dystopia canthorum.

Soussi (1974) voerde de fissura palpebralis index in, een maat voor de horizontale lengte van de ooglidspleet, om de dystopia canthorum te kunnen bepalen.

$$\text{De fissura palpebralis index (pfi) wordt als volgt berekend: } pfi = \frac{(c - a) 2}{c}$$

Normaal is de index 0,29 tot 0,33 en bij dystopia canthorum bedraagt zij 0,29 of minder.

Het syndroom mét en zónder dystopia canthorum

Arias onderscheidde in 1971 het syndroom van *Waardenburg* in een type I, mét dystopia canthorum, in een type II, zónder dystopia canthorum en in een type III of 'Pseudo-*Waardenburg*' syndroom, wanneer de patiënten geen dystopia canthorum hadden, maar wel een ptosis aan één zijde.

Naar aanleiding van zijn eigen 14 patiënten mét dystopia canthorum bij 3 families en 4 patiënten zónder dystopia canthorum bij 2 families, van wie 2 patiënten uit 1 familie een ptosis hadden aan één zijde, verrichtte hij een literatuuronderzoek naar het syndroom van *Waardenburg*. Hij trof hierbij 184 patiënten aan die dystopia canthorum hadden. Zijn belangrijkste criteria ter bepaling van de dystopia canthorum, waren de volgende, in afnemende mate van belangrikheid:

1. a > 40 mm bij volwassen mannen
- 38 mm bij volwassen vrouwen
- 37 mm bij jongens van 6 tot 16 jaar
- 35 mm bij meisjes van 6 tot 16 jaar

2. $a/b \geq 0,70$
3. Cotterman's discriminerende funktie $L > 1,67$
4. $Y \geq 0,98$ of $X + Y > 1,60$

Met behulp van de gegevens over de 184 patiënten uit 15 publikaties, die dystopia canthorum hebben volgens één der bovenstaande criteria, toonde *Arias* het volgende aan: indien één der ouders het syndroom mét dystopia canthorum heeft, heeft ieder kind met andere kenmerken van het syndroom óók dystopia canthorum.

Daar naar mijn mening *Arias* te strenge selectie criteria gebruikt heeft, heb ik andere criteria genomen ter bepaling van dystopia canthorum. Deze zijn:

1. $a \geq 38$ mm bij volwassen mannen
 37 mm bij volwassen vrouwen
 36 mm bij jongens tussen 6 en 16 jaar
 34 mm bij meisjes tussen 6 en 16 jaar,
 mits b en c tussen de curves voor de maximale en minimale afstanden tussen de ogen volgens *Jöhr* (1953) liggen, om hypertelorisme uit te sluiten.
2. $a/b > 0,65$
3. $c/a < 2,35$
4. Cotterman's discriminerende funktie $L > 0$.

Met behulp van deze criteria was het mogelijk de 964 patiënten met het syndroom mét familieonderzoek die in de literatuur beschreven zijn (zie tabel 3) onder te verdelen in een groep patiënten zonder dystopia canthorum, in een tweede groep mét dystopia canthorum, maar zonder registratie der oogafstanden en in een derde groep patiënten mét dystopia canthorum en met nauwkeurig geregistreerde oogafstanden.

Samenvatting

Dystopia canthorum kan gedefiniëerd worden als een aandoening, waarbij de afstand tussen de binnenooghoeken te groot is, terwijl de afstand tussen de pupillen en de buitenooghoeken normaal is. De aandoening moet onderscheiden worden van hypertelorisme, maar ook van de mongolenplooi en de mediale epicanthus plooi. De normale waarden voor de afstanden tussen de ogen worden gegeven. De criteria van verschillende auteurs om te bepalen wanneer de afstanden tussen de ogen zó afwijkend zijn, dat de diagnose dystopia canthorum gesteld kan worden, worden besproken.

4.2 HOGE, BREDE NEUSRUG

Bij 78% van de 276 patiënten met het syndroom mét dystopia canthorum uit de literatuur wordt een hoge, brede neusrug beschreven.

De neus heeft bijna het profiel van een zogenaamde griekse neus; de nasofrontale hoek is verstreken.

Bij kinderen is de neusrug nog laag, zodat het bij hen moeilijk te beoordelen is of ze het kenmerk hoge, brede neusrug hebben.

Het doorlopen van de wenkbrauwbogen, ook wel synophrys genoemd, komt bij 68% van de 276 patiënten met het syndroom van Waardenburg mét dystopia canthorum voor.

Niet alleen bij het syndroom van Waardenburg worden doorlopende wenkbrauwbogen aangetroffen. Volgens *Martin en Saller* (1962) komt bij 60% van sommige Europese populaties een doorlopende wenkbrauwbeharings voor.

4.B PIGMENTAFWIJKINGEN VAN OGEN, HAREN EN HUID

INLEIDING

De pigmentafwijkingen van ogen, haren en huid, die vaak een onderdeel van het syndroom van Waardenburg vormen, berusten op het ontbreken van het pigment melanine. Melanine heeft een beschermende werking tegen licht.

Ogen. De kleur van de iris wordt vooral bepaald door de mate van pigmentatie van de pigmentcellen in het voorste deel van de iris, maar zij is ook afhankelijk van de dikte van het irisstroma. Bij bruine ogen is er veel pigment in de pigmentcellen en bij blauwe ogen weinig.

De bruine kleur van de ogen is dominant ten opzichte van de blauwe kleur.

Kinderen van negroïde en van aziatische ouders worden geboren met bruine ogen.

Bij het blanke ras worden de kinderen meestal geboren met blauwe ogen. Het pigment van retina en achterblad van de iris, dat van ectodermale oorsprong is, is dan wel volledig gevormd, maar het pigment van het iris-voorblad, dat van mesodermale oorsprong is, is bij hen nog niet ontwikkeld en het stroma van de iris is bij hen nog dun en doorzichtig. De blauwe kleur van de iris wordt bij hen veroorzaakt doordat het licht door een brekend medium valt tegen een donkere achtergrond (zoals ook de lucht blauw is, omdat het licht door de dampkring schijnt tegen de zwarte achtergrond van het heelal). In de eerste maanden na de geboorte ontwikkelt zich bij kinderen van het blanke ras het pigment in het irisstroma, waardoor de iris langzamerhand de kleur van het volwassen oog aanneemt. De pigmentering is aan het eind van het 2e levensjaar afgerond.

Het merendeel der mensen op de wereld heeft donker-bruine of bruine ogen. Blauwe of groene ogen worden voornamelijk aangetroffen bij de Noord-Europese rassen, maar ook bij de Siberische rassen in Noord-Rusland en Azië, bij de Canadese eskimo's en de berbers in Noord-Afrika.

Huid. Ook wat betreft de huidskleur vormen weinig gepigmenteerde rassen de minderheid. De kleur van de huid wordt veroorzaakt door de hoeveelheid melanine die aanwezig is.

De kleur van de huid wordt door ten minste 4 tot 6 paar genen bepaald (*Waardenburg* 1970).

Huid én ogen. Bijna altijd is de huidskleur gekoppeld aan de kleur van de iris. Mensen met een donkere huid hebben meestal donker-bruine ogen en mensen met een lichte huid vooral blauwe, groene of grijze ogen. Uitzonderingen hierop zijn bijvoorbeeld de zwartharige donkere mensen met lichte ogen in Ierland en in

Zeeland (Kelten). Hoewel de meeste genen klaarblijkelijk op zowel de kleur van de huid als op de kleur van de ogen invloed uitoefenen, zijn er toch ook genen die alleen de kleur van de irissen óf de kleur van de huid beïnvloeden.

4.4 PIGMENTAFWIJKINGEN VAN DE OGEN

4.4.1 Pigmentafwijkingen van de irissen

Penetrantie. Pigmentafwijkingen van de irissen zijn bij iets minder dan de helft der patiënten met het syndroom van Waardenburg mét of zónder dystopia canthorum in de literatuur beschreven (zie tabel 5 en 7). Bij ongeveer 1/3 der patiënten kwam heterochromie der irissen voor en bij ongeveer 1 op de 10 patiënten werden hypoplastische, blauwe irissen beschreven.

Expressie. Als onderdeel van het syndroom van Waardenburg kan de heterochromie volledig zijn; de ene iris is bijvoorbeeld in zijn geheel bruin en de andere volledig blauw. De heterochromie kan ook gedeeltelijk zijn, de ene iris is bruin en slechts een deel van de andere is blauw. De laatste aandoening wordt ook wel iris bicolor genoemd en kan ook bij beide irissen voorkomen. De blauwe iris heeft een opvallend helder blauwe kleur, zoals die zelden gezien wordt.

Waardenburg (1951) beschouwde alléén de bovenstaande beelden als een onderdeel van het syndroom. Bij spleetlamp onderzoek had hij de indruk dat het stroma van de blauwe iris bij heterochromie erg dun was. Veel patiënten uit zijn serie hadden helder blauwe ogen aan beide zijden en toonden bij spleetlamponderzoek hypoplasie van het irisstroma. Toch beschouwde hij hypoplastische, blauwe irissen aan beide zijden níét als een onderdeel van zijn syndroom.

Andere auteurs, zoals *DiGeorge e.a. (1960)* en *de Haas en Tan (1966)* beschouwen de opvallend helder blauwe ogen aan beide zijden wél als een onderdeel van het syndroom. De laatsten stellen zelfs dat de term heterochromie als onderdeel van het syndroom verlaten moet worden, en dat de afwijking beschouwd moet worden als een congenitale hypoplasie van het stroma van de iris. Zij onderzochten familie 11 uit het patiëntenmateriaal van *Waardenburg (1951)* nog eens uitgebreid. De familie was met 15 personen uitgebreid sinds de beschrijving van *Waardenburg* in 1951 tot een totaal van 56 personen en vormt daarmee, voor zover bekend, de grootste familie met het syndroom in Nederland.

De Haas en Tan (1966) verrichtten ook een onderzoek naar diafanie van de iris bij enige patiënten van deze familie. Van 5 onderzochte patiënten met pigmentafwijkingen van de iris bleken 3 diafane irissen te hebben.

4.4.2 Pigmentafwijkingen van de fundus

Waardenburg (1951) trof bij het onderzoek van de oogfundus slechts bij enkele patiënten met heterochromie een pigmenttekort van de retina in het oog met de blauwe iris aan. Sindsdien is echter door zeker 20 andere onderzoekers gewezen op de pigmentafwijkingen in fundo (*Diallinas 1959; DiGeorge e.a. 1960; Gedda e.a. 1961; Pirodda e.a. 1961; Campbell e.a. 1962; Scott e.a. 1962; Calinikos 1963; Couteau-Lagarde e.a. 1963; Jain e.a. 1963; Partington 1964; Ahrendts 1965; Hansen e.a. 1965; Pinca 1965; Madignier-Bourron 1966; Pandit e.a. 1967; Calmettes e.a. 1968; Oguchi 1969; Amin-Zaki 1971 en Sinabulaya 1972*). Vooral *Goldberg*

(1966) werd getroffen door de blonde of albinoïde fundus van het oog met de hypoplastische, blauwe iris. Als de iris aan beide zijden blauw was, bleek de fundus ook aan beide zijden blond te zijn. *Goldberg* onderzocht 14 patiënten, 2 waren Nederlands-Indonesisch, 4 behoorden tot het negroïde ras en 8 tot het blanke ras. Hij publiceerde als eerste kleurenfoto's van fundi van patiënten met het syndroom van Waardenburg.

Samenvatting

Niet alleen heterochromie, maar ook hypoplastische, blauwe irissen kunnen een onderdeel van het syndroom van Waardenburg vormen. Bovendien blijven de pigmentafwijkingen van de ogen niet beperkt tot het pigment van mesodermale oorsprong (in het iris-stroma), maar ook het pigment van ectodermale oorsprong van het irisachterblad en de retina kan gedeeltelijk ontbreken.

4.5 PIGMENTAFWIJKINGEN VAN HAREN EN HUID

Penetrantie. Partiëel albinisme in de vorm van een witte haarlok komt als onderdeel van het syndroom van Waardenburg bij ongeveer 1/3 der patiënten mét en zónder dystopia canthorum voor en in de vorm van leukisme bij ongeveer 1 op de 10 patiënten (zie tabel 5 en 7).

Expressie. De witte haarlok bij het syndroom kan variëren van een brede strook wit haar tot een paar witte of grijze haren, midden-vóór op het hoofd, die pas bij nauwkeurig onderzoek gevonden worden. *Waardenburg (1951)* en *Feingold e.a. (1967)* beschrijven dat de witte voorhoofdslok bij de geboorte aanwezig is en na enige maanden verdwijnt. Op iets oudere leeftijd kan de witte lok weer ontstaan. Het vroegtijdig grijs worden, vóór het dertigste levensjaar, is misschien een equivalent van de witte voorhoofdslok (*Waardenburg 1951*). *Fisch (1959)* meent dat het vroegtijdig grijs worden in combinatie met aangeboren doofheid als een apart syndroom beschouwd moet worden. *Wildervanck (1957)* beschrijft een patiënt met het syndroom, die een witte haarlok op het achterhoofd heeft.

Leukisme bestaat uit gedepigmenteerde (witte) plekken huid, die vooral op de buik, voorzijde van de thorax en op de extremiteiten voorkomen. De gedepigmenteerde huidgedeelten kunnen alle mogelijke vormen aannemen en zijn scherp afgegrensd. Ook onder de witte haarlok is de huid meestal gedepigmenteerd.

Histologisch onderzoek van bipten van gedepigmenteerde en normale huidgedeelten van een patiënt met het syndroom wordt beschreven door *de Haas en Tan (1966)*. Bij licht-microscopisch onderzoek verricht door *Cormane* leken er weliswaar minder DOPA positieve melanocyten in de gedepigmenteerde dan in de normale huidgedeelten voor te komen, maar conclusies durfde hij hier niet uit te trekken.

Bij mensen zónder syndroom van Waardenburg kan ook partiëel albinisme voorkomen. Zo is de witte haarlok midden-vóór op het hoofd als aparte erfelijke aandoening al sinds vele eeuwen bekend bij de hertogen van Northumberland. *Cooke* gaf in 1951 een literatuuroverzicht van 21 families met een witte haarlok midden-vóór op het hoofd en leukisme als geïsoleerde erfelijke aandoening en beschreef zelf 2 nieuwe families.

Als geïsoleerde anomalie is partiël albinisme een onschuldige aandoening. De wijze van overerving is autosomaal dominant erfelijk.

Comings en Odland (1966) onderzochten met behulp van de elektronenmicroscopie bipten van gedepigmenteerde en normale huidgedeelten van patiënten met partiël albinisme zonder andere kenmerken van het syndroom van Waardenburg. Zij troffen in de gedepigmenteerde huid géén melanocyten aan. In de normale huid werden normale hoeveelheden melanocyten gevonden. De schrijvers menen dat de afwezigheid van melanocyten in de gedepigmenteerde huidgedeelten veroorzaakt wordt door een erfelijk bepaald defect in de differentiatie van melanoblasten.

Partiël albinisme dient onderscheiden te worden van *compleet albinisme*. Compleet albinisme is autosomaal recessief erfelijk en gaat vaak gepaard met ernstige visusvermindering en een congenitale nystagmus. Albino's bezitten in het geheel geen pigment. Bij hen worden in de huid wél melanocyten aangetroffen, die echter niet melanine houdend zijn en daarom ook wel amelanotische melanocyten genoemd worden (*Billingham en Silvers 1960*).

4.C DOOFHEID EN VESTIBULAIRE AFWIJKINGEN

4.6. DOOFHEID, AAN ÉÉN OF BEIDE OREN

Penetrantie. Aangeboren doofheid aan beide oren is het ernstigste onderdeel van het syndroom van Waardenburg en komt bij ongeveer de helft der patiënten zonder dystopia canthorum voor en bij ongeveer een kwart van de patiënten mét dystopia canthorum. Dit opvallende verschil hangt samen met de *relatie tussen doofheid en pigmentafwijkingen*.

De patiënten zonder dystopia canthorum, van wie zo velen doof zijn, hebben eigenlijk alleen pigmentafwijkingen in combinatie met doofheid. Bij de patiënten mét dystopia canthorum, van wie slechts een kwart doof is, zijn er velen die geen pigmentafwijkingen of doofheid hebben, maar alleen dystopia canthorum, een hoge, brede neusrug en doorlopende wenkbrauwbogen.

Om de relatie tussen doofheid en pigmentafwijkingen nader toe te lichten, heb ik van de 276 patiënten mét dystopia canthorum en familieonderzoek de 98 patiënten mét doofheid aan één of beide zijden apart beschouwd. Bij hen heb ik de penetrantie van de kenmerken van het syndroom berekend (zie tabel 8) en ik heb deze penetrantie vergeleken met die van de 178 patiënten zonder slechthorendheid uit de gehele groep van 276 patiënten mét dystopia canthorum. Ook heb ik bij de 98 patiënten nagegaan hoe velen van hen vrouwen en mannen waren.

Uit tabel 8 blijkt dat de patiënten met doofheid aan één of beide zijden significant vaker pigmentafwijkingen van de ogen, haren en huid hebben dan de patiënten zonder slechthorendheid ($p < 0,05$). Ook het omgekeerde mogen we hieruit concluderen, namelijk dat patiënten met het syndroom van Waardenburg die pigmentafwijkingen hebben vaker doof zijn dan patiënten zonder pigmentafwijkingen.

Volgens *Waardenburg (1951)* hadden ongeveer twee maal zo veel mannen als vrouwen doofheid als onderdeel van het syndroom.

Van de 98 slechthorende patiënten mét dystopia canthorum uit de literatuur, waren 57 patiënten mannen en 41 vrouwen, wat ongeveer een 3:2 verhouding is.

TABEL 8. Penetrantie der kenmerken bij 98 patiënten met slechthorendheid in vergelijking met de 178 goedhorende patiënten met dystopia canthorum en familieonderzoek

	98 patiënten met slechthorendheid %	178 patiënten zonder slechthorendheid %
Dystopia canthorum	98	100
Hoge, brede neusrug	79	76
Doorlopende wenkbrauwen	76	63
Heterochromie der irissen	44	24
(hypoplastische, blauwe irissen)	(19)	(3)
Witte haarlok	52	23
(vroeg grijs)	(6)	(11)
Leukisme	10	5
Doofheid aan beide zijden (aan één zijde).	78 (22)	0 (0)

Slechthorendheid aan één zijde

Bij de 1142 patiënten met het syndroom van Waardenburg die in toegankelijke literatuur ná 1951 beschreven zijn, heb ik nagegaan hoe vaak zij doof aan één oor waren. Er blijken in totaal 51 patiënten beschreven te zijn met slechthorendheid aan één zijde; bij de 276 patiënten met familieonderzoek en nauwkeurige registratie van de dystopia canthorum waren 22 patiënten aan één oor doof en bij de resterende 833 patiënten 29.

Bij de patiënten met heterochromie van de irissen heb ik nagegaan of de slechthorendheid aan één oor bij hen aan dezelfde zijde vóórkam als de gedepigmenteerde (blauwe) iris (zie tabel 9).

TABEL 9. Doofheid aan één zijde bij 51 patiënten in combinatie met een blauwe iris aan dezelfde zijde

Blauwe iris aan dezelfde zijde	13
Blauwe iris aan de andere zijde	8
Géén heterochromie	21
Onvolledige beschrijving	9

Het blijkt dat de blauwe iris niet significant vaker voorkomt aan de zijde van het slechthorende oor dan aan de zijde van het goede oor ($p > 0,05$).

Frequentie van voorkomen van doofheid als onderdeel van het syndroom

De dominant erfelijke vorm van doofheid als onderdeel van het syndroom kwam volgens *Waardenburg* op de dovenscholen in Nederland in 1951 bij 12 van het totale aantal leerlingen van 1050 voor (1,1%). Indien hij de 3 patiënten met

alleen heterochromie en doofheid zonder andere verschijnselen van het syndroom ook meerekende, kwam hij op een percentage van $15/1050 = 1,4$.

In een overzicht van de oorzaken van doofheid bij 3535 door hem onderzochte leerlingen van dovenscholen te Groot-Brittannië en Australië geeft *Fraser* in 1974 een veel hoger percentage voor doofheid als onderdeel van het syndroom van Waardenburg (zie tabel 10).

TABEL 10. Oorzaken van doofheid bij 3535 leerlingen van dovenscholen, volgens schattingen van *Fraser* (1974)

OORZAAK	%
Erfelijke doofheid	49,6
Autosomaal recessieve syndromen	
met struma	5,0
met retinitis pigmentosa	1,2
met ECG afwijkingen	0,5
andere afwijkingen	0,3
Klinisch ongedifferentieerde autosomaal recessieve doofheid	25,7
Totaal autosomaal recessief	32,7
Autosomaal dominante syndromen	
met pigmentafwijkingen	4,0
andere afwijkingen	0,5
Klinisch ongedifferentieerde autosomaal dominante doofheid	10,7
Totaal autosomaal dominant	15,2
Geslachtsgebonden recessieve doofheid	1,7
Afwijkingen met verschillende oorzaken	1,1
Verworven doofheid	49,2
prenataal verworven (vooral rubella)	8,6
perinataal verworven	12,1
verworven ná de perinatale periode	28,5

Uit tabel 10 blijkt dat 4% van de 3535 leerlingen van dovenscholen autosomaal dominant erfelijke doofheid in combinatie met pigmentafwijkingen heeft. Het merendeel van hen heeft het syndroom van Waardenburg.

Expressie. *Fisch* heeft in 1959 35 patiënten met slechthorendheid als onderdeel van het syndroom van Waardenburg onderzocht. Hij vervaardigde toondrempeaudiogrammen van hen en bemerkte 2 typen slechthorendheid:

Type I Zéér ernstige slechthorendheid aan beide zijden; alleen in de lage tonen zijn soms nog enige gehoorresten aantoonbaar.

Type II Matige perceptieslechthorendheid aan één oor, vooral in het lage en het middelste frequentiegebied, met een nagenoeg normaal gehoor in de hoge tonen.

Ook kwam de combinatie van gehoorsverlies volgens Type I aan één oor en gehoorsverlies volgens Type II aan het andere oor voor.

Het matige gehoorsverlies vooral in de lage tonen (type II) kwam niet aan beide zijden voor.

Histologisch onderzoek van het gehoororgaan

In de literatuur is slechts éénmaal een histologisch onderzoek van het gehoororgaan beschreven bij een patiënt met doofheid als onderdeel van het syndroom van Waardenburg (*Fisch* 1959). Het betreft een $3\frac{1}{2}$ -jarig doof meisje met het syndroom, dat aan de complicaties van een oesofagusatresie stierf. Het histologische onderzoek werd verricht door *Friedmann*. In de cochlea bleek het orgaan van Corti in alle windingen te ontbreken. Het ligamentum spirale was intact; de stria vascularis was atrofisch. Het ganglion spirale bevatte weinig ganglion cellen; de weinige zenuwcellen die er waren, bleken dun te zijn. De halfcirkelvormige kanalen waren normaal evenals de maculae van de utriculus en de sacculus. De haarcellen waren zichtbaar, bedekt door het membraan van de otolieten. Bij het histologisch onderzoek van de hersenen en de gehoorsbanen in de hersenen (*Norman en Ulrich*) bleken de zenuwvezels van de n. cochlearis van de 8e hersenzenuw dun, slecht myeliniseerd en gering in aantal te zijn.

Andere syndromen met doofheid

Doofheid als onderdeel van een syndroom komt niet alleen bij het syndroom van Waardenburg voor, maar bij ten minste 60 andere syndromen (*Konigsmark* 1971). Bij enkele syndromen is er ook een combinatie van doofheid met pigmentafwijkingen van de huid (*Konigsmark* 1972), zoals bij het 'leopard' syndroom en enkele andere syndromen met compleet en partiël albinisme (*Ziprkowski e.a.* 1962; *Woolf e.a.* 1965; *Rozycki e.a.* 1971; *Reed e.a.* 1967).

De bovenstaande syndromen zijn slechts zelden beschreven en komen niet zo vaak voor als het syndroom van Waardenburg.

Behalve in combinatie met pigmentafwijkingen van de huid komt aangeboren doofheid ook voor samen met een pigmentafwijking van de retina, namelijk dystrophia retinae pigmentosa. Deze combinatie wordt het syndroom van Usher genoemd en is autosomaal recessief (*Usher* 1914). Bij 1,2% der leerlingen van dovenscholen wordt het syndroom van Usher gevonden (*Fraser* 1974). Patiënten met dystrophia retinae pigmentosa hebben, in tegenstelling tot patiënten met het syndroom van Waardenburg, wél klachten over visusvermindering, namelijk toenemende nachtblindheid en gezichtsvelduitval.

Samenvatting

Het ernstigste onderdeel van het syndroom van Waardenburg is de doofheid aan beide oren. Dit komt bij ongeveer een kwart van de 276 uit de literatuur geselecteerde patiënten met dystopia canthorum en familieonderzoek voor en bij ongeveer de helft der 159 in de literatuur beschreven patiënten zonder dystopia canthorum en met familieonderzoek. Dit grote verschil hangt samen met de relatie tussen pigmentafwijkingen en doofheid. De 98 patiënten met dystopia canthorum

die slechthorend zijn aan één of beide oren, hebben namelijk procentueel veel meer pigmentafwijkingen van ogen, huid en haren dan de 178 goedhorende patiënten van de totale groep van 276 patiënten mét dystopia canthorum en familieonderzoek.

Van de 98 slechthorende patiënten mét dystopia canthorum waren 57 patiënten mannen en 41 vrouwen.

Van de 21 patiënten met slechthorendheid aan één zijde en nauwkeurig beschreven heterochromie der irissen bleken 13 aan dezelfde zijde doof te zijn en een blauwe iris te hebben; 8 van hen waren doof aan de éne zijde en hadden een blauwe iris aan de andere zijde.

Volgens *Fraser (1974)* heeft 4% van de 3535 door hem onderzochte leerlingen van dovenscholen doofheid als onderdeel van het syndroom van Waardenburg.

Toonaudiometrie van patiënten met doofheid aan beide oren geeft het beeld van zéér ernstige slechthorendheid met alleen enige gehoorresten in de lage tonen (*Fisch 1959*); bij slechthorendheid aan één oor is er meestal een matig gehoorsverlies, vooral in de lage tonen.

Histologisch onderzoek van het gehoororgaan is tot nu toe bij één patiënt met slechthorendheid als onderdeel van het syndroom van Waardenburg beschreven (*Fisch 1959*).

4.7 VESTIBULAIRE AFWIJKINGEN

In de literatuur over het syndroom wordt vaak *Marcus* aangehaald, die in 1968 stelt dat een gestoorde vestibulaire functie het meest voorkomende kenmerk van het syndroom is. Hij baseert dit op zijn summier vestibulaire onderzoek bij één negroïde familie met het syndroom, van wie 11 patiënten geringe of ernstige slechthorendheid hebben en 5 geen slechthorendheid. Zijn vestibulaire onderzoek bestond uit:

1. Draaistoel onderzoek.
2. Calorisch onderzoek.

ad 1. Het draaistoel onderzoek bestond uit 10 maal draaien in een Bárány stoel gedurende 20 seconden in één richting. De stoel werd plotseling tot stilstand gebracht en na 5 minuten werd de andere draairichting getest. De post-rotatoire nystagmus werd bij de patiënt bestudeerd met behulp van een bril van Bartels. Alléén indien de post-rotatoire nystagmus langer dan 15 seconden duurde, werd zij als normaal beschouwd.

ad 2. Het calorisch onderzoek werd verricht door 10 ml water van 20°C in 5 seconden in één gehoorgang te brengen en na 5 minuten rust in de gehoorgang aan de andere zijde. Bij twijfel over de reactie, werd het onderzoek herhaald door 250 ml water van 20°C in ieder oor te brengen, met een tussenpoos van 5 minuten. De nystagmus werd geobserveerd, terwijl de patiënt de bril van Bartels op had. Alléén indien de nystagmus langer duurde dan 60-90 seconden of de frequentie sneller was dan 10 of 20 slagen per 10 seconden werd de reactie als normaal beschouwd.

De resultaten van het bovenstaande vestibulaire onderzoek bij 11 slechthorende patiënten met het syndroom waren als volgt: Van de 6 dove patiënten toonden 5 géén enkele reactie en had één patiënt een normale reactie bij rotatie onderzoek

en een wat verminderde reactie bij koud calorisch onderzoek. Bij één patiënt met doofheid aan één zijde bleek een richtingsvoorkeur van de rotatiennystagmus naar één zijde te bestaan. Naar welke zijde werd niet vermeld. Calorisch onderzoek werd bij deze patiënt niet verricht. Vier patiëntjes met een zéér gering perceptieverlies in de lage tonen hadden geringe afwijkingen óf bij draaistoel onderzoek óf bij calorisch onderzoek aan één of beide zijden. Bovendien werden 5 patiënten met het syndroom met een normaal gehoor vestibulair onderzocht. Zij hadden licht gestoorde reacties bij het draaistoel onderzoek en aan één of beide zijden bij calorisch onderzoek.

Uit het bovenstaande summier onderzoek concludeerde *Marcus (1968)* dat de gestoorde functie van het vestibulaire orgaan één van de meest kenmerkende onderdelen van het syndroom van Waardenburg was.

Behalve *Marcus* onderzochten ook 11 andere auteurs samen in totaal 22 patiënten met slechthorendheid als onderdeel van het syndroom van Waardenburg op hun vestibulaire functies (zie tabel 11).

TABEL 11. Vestibulair onderzoek bij 22 slechthorende patiënten met het syndroom van Waardenburg

Jaar	Auteur(s)	Methode van onderzoek	Aantal patiënten met doofheid aan beide zijden (aan één zijde)	Aantal patiënten met vestibulaire afwijkingen
1926	v. Gilse	calorisch	1	—
1926	Mende	calorisch	3	2
1961	Zelig	calorisch + draaistoel	1	1
1962	Stoller	calorisch	1	1
1962	Thorkilgaard	calorisch	1	—
1965	Puxeddu e.a.	calorisch (ENG)	1	1
1966	de Haas e.a.	calorisch (ENG)	2	2
1968	Haugen e.a.	calorisch	1	—
1968	Marcus	calorisch + draaistoel	6 (1)	5 (1)
1969	Jensen	calorisch	1	1
1971	Conde e.a.	calorisch	1	—
1972	Schulze e.a.	calorisch	— (2)	— (—)
TOTAAL 12 publikaties			19 (3)	13 (1)

Bij 14 (64%) van de in totaal 22 patiënten met slechthorendheid aan één of beide zijden zijn vestibulaire afwijkingen beschreven.

Zoals uit tabel 11 blijkt, is bij slechts 3 patiënten elektronystagmografisch onderzoek (ENG) verricht, terwijl tegenwoordig algemeen wordt aangenomen (*Jongkees*

e.a. 1964) dat alléén met behulp van elektrische registratie de belangrijkste parameter van de nystagmus, namelijk de maximale snelheid (in graden/sec. uitgedrukt) van de langzame fase, bepaald kan worden.

Uit de literatuur over vestibulaire afwijkingen bij dove en slechthorende patiënten blijkt dat bij 20-40% der patiënten vestibulaire afwijkingen gevonden worden (*Shambaugh e.a. 1930*, 5348 patiënten; *Lindenov 1945*, 58 kinderen; *Arnvig 1955*, 486 kinderen; *Sandberg e.a. 1965*, 57 kinderen; *Diepeveen e.a. 1968*, 55 kinderen).

Zowel *Sandberg e.a. (1965)* als *Diepeveen e.a. (1968)* merkten op dat er een correlatie bestond tussen de mate van slechthorendheid en het voorkomen van vestibulaire afwijkingen. De vestibulaire functies waren gestoord bij 20% der patiënten met een slechthorendheid minder dan 90 db, terwijl dit bij patiënten met een slechthorendheid van meer dan 98 db 80% was.

Samenvatting

Slechts 22 patiënten met slechthorendheid als onderdeel van het syndroom van Waardenburg zijn vestibulair onderzocht en dan nog zeer summier. Bij ongeveer 2/3 van hen konden afwijkingen bij het vestibulaire onderzoek aangetoond worden. Slechts bij 3 patiënten is echter de meest betrouwbare registratie van de nystagmus met behulp van elektronystagmografie verricht. De veel geciteerde conclusie van *Marcus (1968)* dat een stoornis in de vestibulaire functie één van de meest kenmerkende onderdelen van het syndroom van Waardenburg is, is dus niet sterk gefundeerd, mede gezien het feit dat uit de literatuur blijkt dat vestibulaire afwijkingen bij andere vormen van doofheid bij 20-40% der patiënten voorkomen.

4.8 RÖNTGENONDERZOEK VAN COCHLEA EN LABYRINT

De benige structuren van cochlea en labyrint worden röntgenologisch het duidelijkst met tomografie afgebeeld. Vooral tomografie door middel van epicycloïde bewegingen van de Polytome (Philips-Massiot) geeft goede afbeeldingen van het binnenoor, zoals blijkt uit de publikaties van de laatste jaren (*Jensen 1969*, *Reisner e.a. 1973*, *Phelps 1974*).

De meest gebruikte projecties voor tomografie van de binnenoren zijn de antero-posterior projectie, de Stenvers projectie en de laterale projectie (*Reisner e.a. 1973*). Er zijn nog diverse andere projecties, die minder vaak gebruikt worden, zoals de axiale-pyramidale projectie.

Omdat de afstanden tussen de coupes niet meer dan 1 millimeter mogen bedragen om de fijne structuren van het binnenoor zichtbaar te maken, zijn veel opnamen nodig. Om de stralingsdosis te beperken, om te voorkomen dat de patiënt onrustig wordt en om het onderzoek niet te kostbaar te maken, zal slechts van 1, 2 of in een enkel geval van 3 projecties gebruik gemaakt worden.

De stralingsdosis bij tomografie van de binnenoren in 3 projecties of minder is te gering om een stralingskatarakt te veroorzaken of beschadiging van de gonaden te geven (*Mérriam e.a. 1957*, *Reisner e.a. 1973*).

Tot nu toe zijn bij nog slechts 11 patiënten met doofheid als onderdeel van het syndroom van Waardenburg de binnenoren röntgenologisch onderzocht. *Jensen*

beschrijft in 1967 een 15-jarige jongen met doofheid aan beide zijden als onderdeel van het syndroom. In zijn familie had niemand verschijnselen van het syndroom van Waardenburg. Bij vestibulair onderzoek bleken beide labyrinten onprikkelbaar. De patiënt werd röntgenologisch onderzocht met de Polytome in de antero-posterior, axiale-pyramidale en, gedeeltelijk, ook in de Stenvers projectie. De canales semicirculares posteriores waren aan beide zijden aplastisch. De canalis semicircularis lateralis aan de rechter zijde vormde met het vestibulum één ruimte en de canalis semicircularis anterior was dysplastisch, evenals het foramen rotundum. Aan de linker zijde was het foramen rotundum nauw. De cochlea was aan beide zijden normaal. In 1969 beschrijft *Jensen* nog eens dezelfde patiënt en ook 2 andere dove patiëntjes met het syndroom van Waardenburg, die echter binnenoren met een volkomen normale benige begrenzing bleken te hebben.

Marcus heeft in 1968 een negroïde patiënte van 11 jaar met doofheid en onprikkelbare labyrinten bij het vestibulaire onderzoek als onderdeel van het syndroom van Waardenburg, röntgenologisch onderzocht. Bij tomografie in de antero-posterior projectie bleek de cochlea hypoplastisch te zijn, evenals de canales semicirculares anteriores en laterales aan beide zijden; de canales semicirculares posteriores ontbraken aan beide zijden in hun geheel. Ter vergelijking werd bij een broertje van haar zonder tekenen van het syndroom ook tomografie van het binnenoor verricht; de bevindingen waren alle normaal. In 1969 beschrijft hij dezelfde patiënt nogmaals.

In 1970 beschrijft *Marcus* samen met *Valvassori* de tomografische bevindingen bij een jongetje van 3 jaar met doofheid en onprikkelbare labyrinten als onderdeel van het syndroom. De binnenoren en labyrinten leken aan beide zijden in hun geheel atrofisch te zijn.

Kanzaki e.a. vermelden in 1971 in een in de japanse taal gestelde publikatie de röntgenologische bevindingen bij 7 dove patiënten met het syndroom van Waardenburg. Volgens de in de engelse taal gestelde samenvatting hadden 4 van hen een duidelijke en 1 een vermoedelijke hypoplasie van de canalis semicircularis lateralis. Twee patiënten hadden géén röntgenologisch aantoonbare afwijkingen van de binnenoren.

Samenvatting

Tot nog toe is bij 12 patiënten met doofheid als onderdeel van het syndroom van Waardenburg tomografisch onderzoek van de binnenoren beschreven. Van hen hadden 4 géén röntgenologisch aantoonbare afwijkingen van cochlea en labyrint. De andere 8 patiënten hadden allen een hypo- of aplasie van het laterale halfcirkelvormige kanaal; bij 3 van hen konden ook andere afwijkingen van cochlea of labyrint aangetoond worden.

4.D 4.9 OVERIGE AFWIJKINGEN VAN HET SYNDROOM

Behalve de bovengenoemde kenmerken van het syndroom van Waardenburg, worden nog enkele afwijkingen beschreven, die bij het syndroom zijn waargenomen.

Fisch (1959) vermeldt enige patiënten met een massieve onderkaak en vele patiënten met een sutura metopica (een open sutura interfrontalis), zoals bij röntgen-

onderzoek bleek. Hij noemt géén aantallen, noch leeftijden van patiënten. Ook *DiGeorge e.a. (1960)* merkten een sutura metopica bij één van hun patiënten op. Volgens *Martin en Saller (1962)* echter komt een sutura metopica bij ongeveer 10% van alle mensen van het blanke ras voor.

De Haas en Tan (1966) wezen op de sterke haargroei bij mannen op neusrug, neuspunt en op de columella nasalis. Ook anderen, zoals *Touraine e.a. 1936*, *Waardenburg 1951*, *Keizer 1952*, *Diallinas 1960*, *Thorkilgaard 1962* en *Sachs 1964* wezen op sterke haargroei bij patiënten met het syndroom, vooral op de neus en de rug.

Porot e.a. (1959 en 1967) vermelden geringe afwijkingen op het elektro-encefalogram, in de vorm van subklinische epilepsie bij 3 patiënten met het syndroom en epilepsie bij een vierde patiënt. Ook *Mouraux (1962)* vermeldt dergelijke EEG afwijkingen bij 2 patiënten.

In de overzichtstabel (tabel 28) van de 212 publikaties over het syndroom van Waardenburg heb ik in de rubriek 'bijzonderheden' andere opvallende aandoeningen vermeld, vooral als zij van congenitale aard waren. Eén aandoening blijkt opvallend vaak voor te komen, namelijk een spleet in het aangezicht (een lip-, kaak- en/of gehemeltspleet). Bij 11 (1%) van de 1142 patiënten met het syndroom die in toegankelijke literatuur ná 1951 beschreven zijn, wordt een aangezichtsspleet beschreven.

In Nederland komt 1 op ongeveer 700 levendgeboren kinderen ter wereld met een spleet in het aangezicht; de frequentie van de aandoening is namelijk 0,13% (*Verwoerd-Verhoef 1974*). Frequenties in dezelfde orde van grootte worden opgegeven voor andere landen.

Uit bovenstaande cijfers blijkt dat een spleet in het aangezicht ongeveer 8 maal vaker beschreven is bij patiënten met het syndroom van Waardenburg dan in de gehele bevolking. Het verschil is significant ($p < 0,0001$).

Samenvatting

Bij patiënten met het syndroom van Waardenburg worden de volgende afwijkingen vaak beschreven: sutura metopica, sterke beharing op de neus en de rug en EEG-afwijkingen. De belangrijkste aandoening, die bij het syndroom is waargenomen, is de spleet van het aangezicht, die ongeveer 8 maal vaker bij patiënten met het syndroom van Waardenburg beschreven is dan bij de gehele bevolking.

GEOGRAFISCHE SPREIDING VAN HET SYNDROOM

Het syndroom bij het negroïde ras

Sinds *Waardenburg* in 1951 als eerste het syndroom beschreven heeft, zijn er uit alle delen van de wereld publikaties verschenen over het syndroom. In fig. 4 is iedere publikatie uit tabel 28 met nieuwe patiënten met het syndroom als een stip in het land van herkomst op de wereldkaart weergegeven. Uit de figuur blijkt dat het aantal publikaties in West-Europa en Japan relatief groot is. Waarschijnlijk wordt dit niet alleen veroorzaakt door het grote aantal patiënten met het syndroom in die gebieden, maar ook doordat daar erg veel gepubliceerd wordt. Het syndroom wordt over de hele wereld aangetroffen en lijkt bij alle rassen voor te komen. In Japan zijn tenminste 12 publikaties verschenen, waarin 29 patiënten met het syndroom van Waardenburg beschreven worden. In China worden in 3 publikaties 23 patiënten beschreven, in India in 7 publikaties 18 patiënten, in het Arabische gebied in 6 artikelen 23 patiënten en in Zuid-Amerika in 6 publikaties 42 patiënten. In de Verenigde Staten van Amerika is 1 patiënt van het indiaanse ras beschreven en 3 patiënten, die gemengd Indonesisch-Nederlands zijn en in Nieuw-Zeeland is 1 Maori beschreven. De meeste publikaties over het syndroom bij niet-blanke rassen zijn verschenen over het negroïde ras. De 18 publikaties, waarin 103 patiënten van het negroïde ras beschreven zijn, zijn in tabel 12 in chronologische volgorde weergegeven.

TABEL 12. 18 publikaties met 103 negroïde patiënten met het syndroom

Jaar	Auteur(s)	Aantal patiënten	Jaar	Auteur(s)	Aantal patiënten
1960	DiGeorge e.a.	9	1967	Reed e.a.	4
1962	Campbell e.a.	3	1968	Marcus	20
	de la Harpe	4	1969	Giacioia e.a.	3
	Scott e.a.	1		Walsh e.a.	3
1963	Calinikos	1	1970	Bwibo e.a.	1
1964	Stephens	2		Rappoport	6
1965	Hansen e.a.	7	1972	Sinabulaya	1
	McDonald e.a.	7	1974	Hageman	5
1966	Goldberg	2		Soussi	24

TOTAAL 18 publikaties met 103 negroïde patiënten, van wie 55 mannen en 48 vrouwen, bij 32 families.

Van 14 patiënten in tabel 12 is de familie niet onderzocht. Deze 14 patiënten zijn in 4 publikaties beschreven (4 patiënten door *DiGeorge e.a. 1960*, 1 door *Calinikos 1963*, 4 door *Reed e.a. 1967* en 5 patiënten door *Hageman 1974*). Door deze 14 patiënten buiten beschouwing te laten, blijven er 89 negroïde patiënten mét familieonderzoek over. Bij hen is de penetrantie van de kenmerken van het syndroom in tabel 13 weergegeven.

TABEL 13. Penetrantie van de kenmerken van het syndroom bij 89 negroïde patiënten met familieonderzoek inclusief de probanden

	89 negroïde patiënten %
Dystopia canthorum	36
Hoge, brede neusrug	29
Doorlopende wenkbrauwen	39
Heterochromie der irissen (hypoplastische, blauwe irissen)	33 (34)
Witte haarlok (vroeg grijs)	51 (3)
Leukisme	10
Doofheid aan beide zijden (aan één zijde)	47 (5)

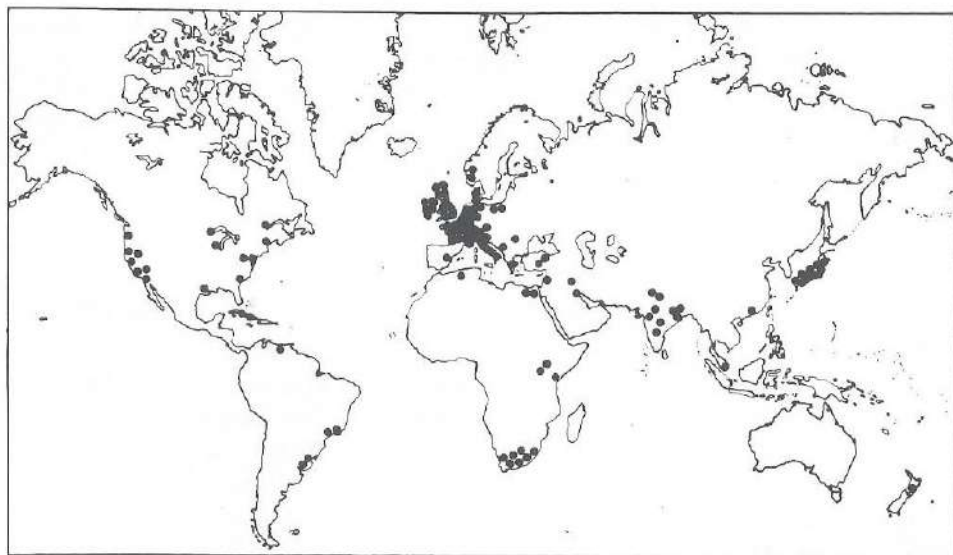


Fig. 4. Geografische spreiding van het syndroom van Waardenburg. Iedere publikatie met nieuwe patiënten met het syndroom heb ik met een stip aangeduid in het land of de streek van herkomst.

Bij vergelijking van de percentages uit tabel 13 met die van vooral het blanke ras uit tabel 5 en 7, blijkt er meer overeenkomst te bestaan met de patiënten zonder dystopia canthorum (tabel 7) dan met patiënten met dystopia canthorum (tabel 5).

Bij het negroïde ras lijken dus voornamelijk patiënten met het syndroom beschreven te zijn, die pigmentafwijkingen in combinatie met doofheid hebben zonder dystopia canthorum. Wellicht wordt dit mede veroorzaakt doordat depigmentatieverschijnselen bij sterk gepigmenteerde patiënten eerder opvallen.

Soussi (1974) was het ook al opgevallen dat patiënten van het negroïde ras met het syndroom van Waardenburg vaker pigmentafwijkingen en doofheid hebben zonder dystopia canthorum dan patiënten van het blanke ras. Zij heeft dit opgemerkt uit de beschrijvingen van 24 patiënten die zij uit de literatuur verzameld heeft én uit de 24 patiënten die zij zelf beschrijft, maar die zij slechts voor een gering deel zelf onderzocht heeft. Zij trekt hier, mijns inziens ten onrechte, de conclusie uit dat het syndroom van Waardenburg zich bij het negroïde ras anders manifesteert dan bij het blanke.

Voor de bepaling van de dystopia canthorum is het noodzakelijk te beschikken over de normale waarden van de afstanden tussen de ogen. In hoofdstuk 4.1 zijn de normale afstanden tussen de ogen alléén bij het blanke ras weergegeven. Over de normale waarden van de afstanden tussen de ogen bij andere rassen is betrekkelijk weinig bekend. *Chung* geeft in 1972 de normale waarden voor afstanden tussen de ogen bij 71 Chinezen.

Martin en Saller geven in hun leerboek der antropologie in 1962 enige afstanden tussen binnen- en buitenooghoeken bij volwassenen van verschillende rassen; afstanden tussen de pupillen ontbreken. Van het negroïde ras worden alléén bij Bosjesmannen in Zuid-Afrika de afstanden tussen binnen- en buitenooghoeken vermeld. Bij hen is de gemiddelde afstand tussen de binnenooghoeken 36,0 mm bij mannen en 35,0 mm bij vrouwen; de afstand tussen de buitenooghoeken bedraagt zowel bij mannen als vrouwen 85,0 mm.

Soussi vermeldt in 1974 in haar boek 'Light-Eyed Negroes and the Klein-Waardenburg Syndrome' de tot dusverre ongepubliceerde gegevens over oogafstanden bij mensen van het negroïde ras, die door *Tobias* verzameld zijn. Helaas zijn ook hier alléén de afstanden tussen binnen- en buitenooghoeken weergegeven. In tabel 14 zijn de belangrijkste gegevens over de interoculaire afstanden vermeld.

TABEL 14. Normale waarden van de afstanden tussen de ogen bij volwassenen van het negroïde ras volgens *Soussi 1974* (in millimeters)

Land van oorsprong	aantal personen	afstand tussen binnenooghoeken		afstand tussen buitenooghoeken	
		spreiding	gemiddeld	spreiding	gemiddeld
Tanzania	216	23,5-49,5	36,2	85-110	96,6
Malawi	116	31,0-50,0	36,4	86-118	97,6
Zambia	40	31,0-46,5	36,9	88-112	97,7
Angola	38	29,0-43,0	36,6	90-108	100,2

Wanneer we de bovengenoemde afstanden vergelijken met die van het blanke ras, zoals weergegeven in fig. 3, blijken de afstanden tussen de ogen bij mensen van het negroïde ras duidelijk groter te zijn dan bij blanken.

Samenvatting

Het syndroom van Waardenburg lijkt over de hele wereld en bij alle rassen voor te komen.

Bij negroïde patiënten met het syndroom is vooral de combinatie van pigmentafwijkingen en doofheid beschreven.

De interoculaire afstanden, die bepalend zijn voor dystopia canthorum, zijn bij mensen van het negroïde ras groter dan bij mensen van het blanke ras.

GENETISCHE ASPECTEN VAN HET SYNDROOM

De wijze van overerving van het syndroom van Waardenburg is autosomaal dominant, zoals *Waardenburg* in 1951 reeds overtuigend aantoonde. Sindsdien hebben vele auteurs dit erfelijkheidspatroon kunnen bevestigen.

Bij 36 patiënten met het syndroom werd in 15 artikelen sinds 1951 een chromosomaal onderzoek (karyotype) beschreven (zie tabel 15). Bij geen van hen konden afwijkingen in de vorm en/of het aantal van de chromosomen aangetoond worden.

TABEL 15. Chromosomen analyse bij 36 patiënten met het syndroom van Waardenburg

Jaar	Auteur	Aantal patiënten
1964	Partington	2
1965	Pinca	1
	Rugel e.a.	2
1966	Boniface e.a.	1
	de Haas e.a.	2
	Marquet e.a.	5
1967	Cant e.a.	4
1968	Calmettes e.a.	1
	Vacalebre	7
1969	Giacoaia e.a.	1
1970	Roux e.a.	1
1971	Conde e.a.	1
	Cordier e.a.	1
	David	4
1973	Viswanathan	3
	TOTAAL	$\frac{3}{+}$ 36

Een afwijking aan de chromosomen is ook niet waarschijnlijk, omdat bij patiënten met chromosomenafwijkingen het intellect bijna altijd gestoord is. De patiënten met het syndroom van Waardenburg daarentegen hebben meestal een normaal intellect.

Vele auteurs nemen aan dat het syndroom veroorzaakt wordt door een afwijking op gen-niveau, ófwel door één pleiotroop gen ófwel door enige genen, die dicht bij elkaar op een chromosoom gelegen zijn.

Naar een genkoppeling tussen de locus van het syndroom van Waardenburg en sommige bloedgroepen is gezocht door *Aasved* (1962) en door *Simpson e.a.* (1974)

tevens naar een koppeling met andere serologische kenmerken. Er kon géén koppeling vastgesteld worden.

Waardenburg (1951) meende dat geïsoleerde gevallen van het syndroom door nieuwe mutaties veroorzaakt werden. De observatie van Fisch (1959) sluit hierbij goed aan. Hij beschreef een jongeman met het syndroom, die geen familieleden had met tekenen van het syndroom. Zijn vader had enige jaren voor zijn geboorte ten minste 40 uitgebreide onderzoeken met röntgenstralen gehad. Fisch meende dat in dit geval de bestraling de oorzaak van de mutatie zou kunnen zijn.

Er is nog slechts één familie beschreven, waarbij beide ouders het syndroom van Waardenburg hadden. Het betreft de publikatie van David in 1971. De beide ouders waren niet met elkaar verwant en hadden 2 kinderen, een jongen en een meisje, die beiden tekenen van het syndroom toonden. Zowel de ouders als de kinderen hadden dystopia canthorum, pigmentafwijkingen van de irissen en waren doof. Zij hadden tevens doorlopende wenkbrauwen, een witte voorhoofdslok en leukisme. De beide kinderen hadden ook clinodactylie aan beide handen. Elk kind heeft een kans van 25% om homozygoot te zijn voor het syndroom van Waardenburg. Indien dat het geval was, had het geen effect op het fenotype. Hun chromosomen patroon en dermatoglyfen bleken bij onderzoek volledig normaal te zijn, evenals hun intelligentie.

Pathogenese van het syndroom

Over de pathogenese van het syndroom van Waardenburg bestaan verschillende theorieën. Vooral aan de combinatie van pigmentafwijkingen en doofheid is veel aandacht geschonken. Er is niet één periode in de embryonale ontwikkeling, waarin alle deelsymptomen van het syndroom kunnen ontstaan. We moeten aannemen dat de kenmerken van het syndroom op verschillende tijdstippen in de ontogenie ontstaan, hoewel zij één gemeenschappelijke erfelijke oorsprong hebben. In de literatuur blijken 4 theorieën over de pathogenese van het syndroom te bestaan:

1. Een afwijking van de neurale lijst.

Fisch (1959) meende dat een ontwikkelingsstoornis van de neurale lijst verantwoordelijk was voor het syndroom. Uit dierexperimenten was hem gebleken dat de neurale lijst een belangrijke rol vervult in de ontwikkeling van het oorblaasje en dat de neurale lijst de oorsprong is van alle pigmentcellen bij alle vertebraten (hoewel sommigen van mening zijn dat de pigmentcellen van het irisstroma van mesodermale oorsprong zijn). Fisch meent dat door de stoornis in de cellen van de neurale lijst enerzijds de melanoblasten zich niet kunnen ontwikkelen, anderzijds dat het oorblaasje zich niet vormt.

2. Een afwijking van de eerste kieuwboog.

McKenzie (1958) brengt het syndroom van Waardenburg onder in een grote groep afwijkingen van hoofd en hals, zoals het Treacher-Collins syndroom, de gehemelte-spleten en hypertelorisme. Al deze afwijkingen zouden ontstaan door een abnormale ontwikkeling van de eerste kieuwboog. De eerste kieuwboog wordt gedurende de derde tot vijfde week van de embryonale ontwikkeling door 3 embryonale bloedvaten van bloed voorzien: de eerste aorta boog, de arteria stapedia en de arteria carotis externa.

Stephens (1964) meent dat een stoornis in de arteria stapedia verantwoordelijk gesteld moet worden voor het syndroom van Waardenburg.

Met deze theorie worden echter alleen de afwijkingen aan oogleden, neusrug en wenkbrauwen verklaard, maar niet de pigmentafwijkingen en de doofheid. Campbell e.a. (1972) menen dan ook dat het gen dat de afwijking van de eerste kieuwboog veroorzaakt, zich heel dicht bij het gen bevindt dat de pigmentatie beïnvloedt en zodoende soms ook pigmentafwijkingen kan veroorzaken.

3. Status dysraphicus.

Pirodda e.a. (1961) zijn van mening dat de afwijkingen van oogleden, neusrug en wenkbrauwen, als onderdeel van het syndroom van Waardenburg, verwant zijn aan de gelaatsspleten. Een gestoorde embryonale ontwikkeling aan het eind van de tweede en het begin van de derde maand kan een stoornis in de sluiting van de gelaatsspleet tot gevolg hebben. Door een abnormale sluiting van de schedelnaden in de mediaanlijn menen zij dat de afwijkingen aan oogleden, neusrug en wenkbrauwen tot stand komen. Zij delen daarom het syndroom in de groep van de status dysraphicus in.

4. Intrauterine necrose.

Soussi (1974) meent dat het syndroom van Waardenburg verwant is aan de Status Bonnevie-Ullrich, die veroorzaakt wordt door het uittreden van cerebrospinaal vocht, dat in overmaat geproduceerd wordt, door het foramen van Weed en als verschijnselen zwelling van de neus, borst en voeten én een status dysraphicus heeft. Door intrauterine necrose zou cerebrospinaal vocht uittreden in het embryo, waardoor de ontwikkeling van de neurale lijst gestoord raakt en de neurale groeve niet gesloten wordt. De stoornis in de ontwikkeling van de neurale lijst veroorzaakt de pigmentafwijkingen en de doofheid, terwijl de stoornis in de neurale groeve de abnormale sluiting van de schedelnaden in de mediaanlijn tot gevolg heeft.

Uit het aantal verschillende theorieën over de pathogenese van het syndroom blijkt dat de pathogenese nog niet duidelijk is.

Samenvatting

Bij 36 patiënten met het syndroom van Waardenburg is chromosomaal onderzoek beschreven. Hierbij werden geen afwijkingen gevonden. Het syndroom lijkt veroorzaakt te worden door een afwijking op gen-niveau.

Er zijn 2 patiënten beschreven, van wie beide ouders het syndroom hebben, zodat zij 25% kans hebben om homozygoot te zijn voor het gen dat het syndroom veroorzaakt (David 1971). Indien dat het geval is, leek het fenotype niet te verschillen van andere patiënten met het syndroom, die heterozygoot zijn.

Over de stoornis in de embryonale ontwikkeling, die de kenmerken van het syndroom veroorzaakt, bestaan 4 theorieën: 1. een stoornis van de neurale lijst (Fisch 1959), 2. een afwijking van de eerste kieuwboog (McKenzie 1958), 3. een abnormale sluiting van de schedelnaden als onderdeel van de status dysraphicus (Pirodda e.a. 1961) en 4. het uittreden van cerebrospinaal vocht door intrauterine necrose (Soussi 1974).

PIGMENTAFWIJKINGEN EN DOOFHEID BIJ DIEREN

Al in de Talmoed in de tweede eeuw na Christus is geschreven: 'witte katten met blauwe ogen zijn ongeschikt als huisdier: ze zijn immers altijd doof en daardoor niet in staat muizen en ratten te verjagen' (*Balt-de Jong 1974*). Ook *Darwin* vermeldde in 1859 dat witte katten die blauwe ogen hadden vaak doof zijn. Aan de combinatie van doofheid met een witte vacht en blauwe ogen is in de literatuur bij katten de meeste aandacht geschonken, maar ook bij vele andere diersoorten wordt de combinatie gevonden, zoals *Waardenburg* in 1951 reeds beschreven heeft. Bijvoorbeeld vele hondesoorten, zoals de bull- en de fox terrier, de collie en de dalmatiner hebben de combinatie van doofheid en pigmentafwijkingen (*Roberts 1967* en *Igarashi e.a. 1972*). Ook bij witte muizen (*Deol 1954*), witte konijnen (*Nachtsheim 1940*) en witte minken (*Hilding e.a. 1967*) wordt de bovengenoemde combinatie aangetroffen.

De hypopigmentatie bij bovengenoemde dieren dient onderscheiden te worden van echt albinisme. Albino's hebben géén pigment in hun vacht en ook niet in hun ogen; zij hebben een witte vacht en roodachtig-blauwe irissen. Dieren met partiël albinisme hebben wél pigment in hun ogen; zij hebben een witte vacht, bruine of blauwe ogen of heterochromie van de ogen.

Whiting (1918) was de eerste, die systematisch witte katten fokte die doof waren; hij merkte op dat de witte vacht dominant erfelijk was. Dit onderscheidt ze van de katten met albinisme. Bij albinisme is de witte kleur van de vacht recessief aan iedere andere kleur. Hij vestigde de aandacht op de aanwezigheid van de zogenaamde 'geboortevlek', een vaak nauwelijks waarneembare blauwe of zwarte plek op de kop tussen de oren bij verder volledig witte katten. Een dergelijke pigment plek verdwijnt vaak na 3 maanden. Witte katten met een 'geboortevlek' zijn zelden doof. *Whiting* meende dat een dergelijke pigment plek wees op incomplete penetrantie van het dominante gen. Volgens *Little (1950)* daarentegen zouden alleen heterozygoten geboortevlekken hebben en homozygoten niet.

In de laatste 10 jaar zijn 3 uitgebreide onderzoeken verricht bij dove, witte katten die bewust voor dit doel gefokt werden. Men hoopte op deze wijze meer informatie te krijgen over de histologische afwijkingen van cochlea en labyrint en over de genetische en pathofysiologische aspecten van de dominant erfelijke combinatie van doofheid en pigmentafwijkingen van huid, haren en ogen. Equivalenzen van de andere kenmerken van het syndroom van *Waardenburg* zijn bij dove, witte katten niet bekend.

De eerste studie is die van *Bosher en Hallpike (1965)*. Bij genetische analyse van 57 dove, witte katten toonden zij aan dat de witte kleur van de vacht en de binnenoordegeneratie onder invloed staat van één enkel dominant gen, dat een complete penetrantie toonde voor de witte kleur van de vacht en in 80% der gevallen een binnenoordegeneratie gaf.

De tweede publikatie over speciaal gefokte dove, witte katten betreft die van *Bergsma en Brown* in 1971. Zij onderzochten de gehoorfunctie van 162 witte katten door middel van het gedrag en door elektrofysiologische stimulatie. Van hen

bleken 69 doof te zijn aan één of beide zijden. Het histologisch onderzoek van cochlea en labyrint werd vrij summier beschreven.

De ogen der katten werden onderzocht eerst met de oogspiegel en later ook histologisch. In de blauwe ogen van de witte katten bleek het pigment van het iris-stroma te ontbreken; het achterpigmentblad van de iris was wel aanwezig, in tegenstelling tot de roze iris bij albino katten. Ook bleek het pigment afwezig te zijn in de chorioidea, zodat het tapetum lucidum ontbrak. Het tapetum lucidum is reflecterend en wellicht ook fluorescerend en bevindt zich bij katten achter de retina; men denkt dat het tapetum lucidum de gevoeligheid van katten in het nachtelijk donker doet toenemen, doordat het licht ten gevolge van reflectie nog een keer de retina passeert. Het tapetum lucidum bleek alleen te ontbreken bij katten met blauwe ogen.

Witte katten met blauwe ogen bleken vaker doof te zijn dan witte katten met heterochromie van de ogen, terwijl witte katten met bruine ogen zelden doof waren.

De witte katten zonder 'geboortevlek' waren vaker doof en hadden vaker blauwe ogen dan de witte katten met een 'geboortevlek'. De combinatie van doofheid en pigmentafwijkingen van haren en ogen bleek onder invloed te staan van een autosomaal dominant erfelijk gen met een complete penetrantie voor de witte vacht en een incomplete penetrantie voor doofheid en blauwe irissen.

Het meest recente en meest uitgebreide onderzoek naar witte, dove katten is in 1973 beschreven door *Mair*. Hij onderzocht 96 witte katten. Het gehoor werd onderzocht door middel van cochleaire potentialen, die afgeleid werden van het ronde venster. *Mair* vond het volgende: erfelijke doofheid kwam alleen voor bij de katten met een witte vacht; de doofheid kon aan één of beide zijden voorkomen en bij beide geslachten; de binnenoordegeneratie kwam vaker voor bij katten met blauwe ogen; als een kat heterochromie van de ogen had en doof was aan één zijde, bleek de doofheid aan dezelfde zijde voor te komen als de blauwe iris; katten met lang haar waren vaker doof dan katten met kort haar; bij een doorsnee populatie van witte katten kwam binnenoordegeneratie bij 20% der katten voor, maar het percentage nam toe tot 86% bij katten waarvan één of beide ouders erfelijk doof zijn.

Mair verrichtte uitgebreid elektronystagmografisch onderzoek bij 30 witte katten, van wie 12 een normaal gehoor hadden aan beide zijden, 14 doof waren aan beide oren en 4 aan één oor. Er bleken géén afwijkingen aantoonbaar te zijn van de vestibulaire functies bij de dove, witte katten. Histologisch onderzoek van de dove, witte katten toonde aan dat er afwijkingen aan de sacculus bestonden, die toenamen met de leeftijd. De afwijkingen bestonden uit het samenvallen van de wanden van de sacculus, gevolgd door inkapseling van de membraan van de otolith. Het deel van de sacculus dat het dichtst bij de cochlea was gelegen, toonde de meeste afwijkingen.

Van de 96 onderzochte katten waren 26 doof aan beide zijden en 8 aan één zijde. De histopathologie van de cochlea bij de dove, witte katten bestond uit obliteratie van de ductus cochlearis en degeneratie van de stria vascularis. De afwijkingen begonnen een week na de geboorte in het bovenste deel van de basale winding van de cochlea. In het orgaan van Corti bleken de buitenste haarcellen eerder te degenereren dan de binnenste. Ook werd histologisch onderzoek verricht van de cellen van het ganglion spirale. Het bleek dat bij dove katten pas 10 maanden na de

geboorte een aanzienlijke vermindering van de cellen van het ganglion spirale aangetoond kon worden; op oudere leeftijd verminderde het aantal cellen steeds meer. Het centrale deel van het ganglion spirale toonde het sterkste verlies van neuronen.

Samenvatting

Niet alleen bij de mens, maar ook bij vele diersoorten komen pigmentafwijkingen van haren en ogen in combinatie met doofheid voor.

Vooral dove, witte katten met blauwe ogen zijn het onderwerp van onderzoek geweest. Bij katten bleken de afwijkingen autosomaal dominant erfelijk te zijn, met een penetrantie van 100% voor de witte vacht en 80% voor doofheid aan één of beide zijden (*Bosher en Hallpike 1965*). Elektronystagmografisch onderzoek van de vestibulaire functies bij dove, witte katten liet geen afwijkingen zien (*Mair 1973*). Oogspiegel- en histologisch onderzoek van de blauwe ogen van witte katten toonde niet alleen het ontbreken van pigment in het irisstroma aan, maar ook in de chorioidea, dat bij katten het tapetum lucidum vormt en dat het licht reflecteert, zodat het licht voor een tweede maal de retina passeert (*Bergsma en Brown 1971*). Histologisch onderzoek van de cochlea en het labrynt toonde een progressieve degeneratie aan van het orgaan van Corti, de stria vascularis en de sacculus, die na de eerste week van de geboorte begint (*Mair 1973*). In het ganglion spirale bleken 10 maanden na de geboorte zenuwcellen te degenereren, vooral in het centrale deel.

DEEL II

34 PATIËNTEN IN NEDERLAND

MATERIAAL EN METHODEN

Materiaal

In Nederland werden door mij in 1974 5 nieuwe families met het syndroom van Waardenburg opgespoord en onderzocht. In 3 families, waarin het syndroom mét dystopia canthorum voorkwam, bleken 31 patiënten kenmerken van het syndroom te hebben; 5 van hen waren overleden, maar er kon zóveel informatie over hen verkregen worden door middel van foto's en inlichtingen van familieleden, dat zij wél meegerekend werden om de penetrantie van de kenmerken van het syndroom te bepalen. In 2 andere families bleken 3 patiënten het syndroom zónder dystopia canthorum te hebben.

Doofheid is de enige werkelijke handicap van het syndroom en maakt medische hulp en revalidatie noodzakelijk. Aan instanties die dove patiënten opsporen en onderwijzen, werd daarom gevraagd of zij patiënten met het syndroom kenden. Inlichtingen over patiënten met het syndroom werden vooral verkregen van het Paedo-Audiologisch Instituut van de Nederlandse Stichting voor het Dove en Slechthorende Kind te Amsterdam.

De families werden eerst zoveel mogelijk thuis bezocht, om vast te stellen of de familieleden werkelijk tekenen van het syndroom hadden. De familieleden mét kenmerken van het syndroom werden uitgenodigd voor een uitgebreid onderzoek in het Wilhelmina Gasthuis te Amsterdam. Zeven en twintig patiënten met het syndroom van Waardenburg werden in het ziekenhuis onderzocht. Slechts 2 patiëntjes waren hiervoor te jong (de patiëntjes V 4 en V 5 van familie 3).

Samenvatting. In totaal werden thuis en in het ziekenhuis 84 familieleden van 5 families, waarin het syndroom van Waardenburg voorkwam, onderzocht. Bij 29 van hen bleken kenmerken van het syndroom voor te komen. Over 5 overleden familieleden met het syndroom werd informatie verkregen.

Methoden

Nadat eerst de anamnese was opgenomen, werd het onderzoek verricht, dat uit de volgende onderdelen bestond:

1. Registratie van de kenmerken van het syndroom.
2. Algemeen lichamelijk onderzoek.
3. Routine keel-, neus- en oorheelkundig onderzoek.
4. Audiometrisch onderzoek.
5. Vestibulair onderzoek met behulp van electronystagmografie.
6. Röntgenonderzoek van labrynt en cochlea met behulp van tomografie.
7. Oogheelkundig onderzoek: onderzoek van de stand van de ogen, de visus, de iris en de fundus.

1. Registratie van de kenmerken van het syndroom

Het vaststellen of iemand kenmerken van het syndroom had, leverde meestal geen problemen op.

Ter bepaling en kwantificering van de dystopia canthorum werden de afstanden tussen de binnenooghoeken, pupillen en buitenooghoeken gemeten. Met een schuifpasser met millimeterverdeling werd de afstand tussen binnenooghoeken en buitenooghoeken gemeten (zie ook fig. 20). De afstand tussen de middelpunten van de pupillen werd vastgesteld met behulp van een lineaal met millimeterverdeling.

Als normale waarden voor de afstanden tussen de binnenooghoeken en de buitenooghoeken werden de curves volgens Jöhr (1953) aangehouden, die weergegeven zijn in fig. 3. Bij de afstanden tussen de pupillen werden de normale waarden aangehouden van Pryor (1969).

Ook werden de afstanden tussen de traanpunten aan de onderzijde en de lengte van de ooglidspleet aan de linker en rechter zijde in millimeters gemeten.

Bij herhaling van de metingen bleken de gevonden waarden nauwelijks van elkaar te verschillen.

2. Algemeen lichamelijk onderzoek

Bij het algemeen lichamelijk onderzoek werd vooral gelet op de aanwezigheid van leukisme en andere congenitale afwijkingen.

3. Routine keel-, neus en oorheelkundig onderzoek

Bij het routine keel-, neus- en oorheelkundige onderzoek werd vooral de gehoorsfunctie onderzocht met behulp van fluisterspraak, stemvorkproeven en de Bárány trommel.

Ook werd gelet op aanwijzingen voor een gelaatsspleet, zoals een hoog palatum, uvula bifida en afwijkingen van de dentitie.

Bovendien werden eenvoudige proeven ter bepaling van de evenwichtsfunctie uitgevoerd, zoals de proef van Romberg met en zonder handgreep van Jendrassik, de loopproeven met afwisselend voor- en achteruitlopen en de pas op de plaats (proef van Unterberger), evenals de wijsproeven.

4. Audiometrisch onderzoek

Van alle 27 patiënten met het syndroom die in het Wilhelmina Gasthuis onderzocht werden, werd een toondrempelaudiogram vervaardigd; zo nodig werd hierbij met smalle bandruis gemaskeerd.

Bij alle patiënten met een matige perceptieslechthorendheid in de lage tonen (type II volgens Fisch 1959) was het de bedoeling een Békésy audiogram te vervaardigen. Slechts één patiënt (IV 3 van familie 3) had een dergelijke slechthorendheid, zodat alleen bij hem een Békésy audiogram gemaakt werd (Békésy audiometrie is een vorm van automatische continue audiometrie, waarbij de door de patiënt aangegeven drempel bij oplopende frequenties geregistreerd wordt).

Anderson en Wederberg hebben in 1968 aangetoond, dat bij familieleden van patiënten met erfelijke doofheid soms een zogenaamde 'dip', een gehoorsverlies in een klein frequentie gebied, gevonden kan worden, vooral in de midden-frequenties

tussen 1000 en 2000 Herz. Een dergelijke 'dip' bij bijvoorbeeld 1500 Herz kan gemist worden, omdat wel bij 1000 Herz en bij 2000 Herz de gehoorsfunctie als routine bepaald wordt, maar niet bij 1500 Herz. Om de aanwezigheid van een dergelijke 'dip' bij goed horende patiënten met het syndroom van Waardenburg uit te sluiten, werd van alle patiënten tevens een continu geregistreerd audiogram met een Peters audiometer vervaardigd.

5. Vestibulair onderzoek met behulp van elektronystagmografie*

Het onderzoek van de evenwichtsfunctie, zoals dat gedaan wordt bij het routine KNO-onderzoek, kan al belangrijke diagnostische aanwijzingen geven. Nauwkeurig onderzoek van de evenwichtsfunctie is slechts mogelijk met behulp van nystagmografie, met welke methode de oogbewegingen nauwkeurig geregistreerd kunnen worden. De oogbewegingen staan door de vestibulo-oculaire reflex in nauwe relatie met de vestibulaire functie. Vooral de specifieke oogbewegingen in de vorm van nystagmus hebben de aandacht van de onderzoeker. De vestibulaire nystagmus van perifere oorsprong is horizontaal-rotatoir en bestaat uit een afwisseling van langzame fases die van labyrinthaire origine zijn en van snelle fases, die de centrale correcties hiervan zijn (Jongkees 1953). Naar de richting van de snelle fase wordt de nystagmus benoemd. Een doorgaans gebruikte parameter voor de beoordeling van een nystagmus is de snelheid van de langzame fase, uitgedrukt in graden per seconde (Hamersma 1957). Met het blote oog kan een nystagmus worden waargenomen indien de snelheid van de langzame fase groter is dan 7° per seconde (Jongkees en Philipszoon 1964); de grens wordt tot 5° per seconde verlegd door gebruik te maken van de bril van Frenzel, een bril met sterk positieve lenzen, waardoor het fixeren van de blik en zodoende onderdrukking van de nystagmus wordt tegengegaan.

Nauwkeurige registratie van de nystagmus is slechts mogelijk met behulp van (elektro) nystagmografie (ENG). Hierbij wordt gebruik gemaakt van het potentiaalverschil tussen cornea en retina, waardoor het oog zich als een dipool gedraagt. Met behulp van huidelektrodes, ter weerszijden van het gezicht op de slapen bevestigd, kunnen oogbewegingen in het horizontale vlak geregistreerd worden, doordat de verplaatsing van de dipoolas gemeten wordt.

ENG heeft behalve de nauwkeurige registratie ook als voordeel dat het onderzoek met gesloten ogen plaats kan vinden. Een vestibulaire nystagmus wordt sterker als de ogen gesloten zijn omdat fixatie dan uitgesloten is. Met ENG kan een nystagmus met zeer geringe snelheid al geregistreerd worden.

In het Wilhelmina Gasthuis werd bij 25 patiënten met het syndroom van Waardenburg een uitgebreid vestibulair onderzoek verricht. Hiervoor worden op de voor dit onderzoek gebruikelijke wijze 3 elektroden op het hoofd van de patiënt bevestigd, een aard-elektrode op het voorhoofd en de beide overige elektroden aan weerszijden van het hoofd op de slapen. Met deze plaatsing van de elektroden kunnen horizontale oogbewegingen geregistreerd worden.

* De methoden en de resultaten van het vestibulaire onderzoek zijn uitgebreider dan hier mogelijk was, weergegeven in een artikel, getiteld 'Vestibular findings in 25 patients with Waardenburg's syndrome' (Hageman en Oosterveld 1976).

Daarna wordt de patiënt eerst ongeveer 15 minuten in een matig verlichte omgeving neergelegd om de toename van het potentiaalverschil tussen cornea en retina in een lichte omgeving tegen te gaan.

Vervolgens worden eerst de oogbewegingen gecalibreerd, hetgeen betekent dat een bepaalde oogbeweging met bekende grootte in overeenstemming wordt gebracht met een bepaalde uitslag van de schrijvende pen (zie fig. 13A).

De patiënt ligt hierbij op een brancard en moet afwisselend naar 2 punten kijken die op enige afstand zodanig zijn aangebracht, dat de oogassen van de patiënt over een hoek van 10° moeten draaien. Deze oogbeweging wordt in overeenstemming gebracht met een naalduitslag van 10 mm op papier.

Na de calibratie begint het eigenlijke onderzoek met het nagaan of er een spontane of positiënystagmus is. De patiënt houdt de ogen gesloten en zijn aandacht wordt afgeleid door hem vragen te stellen of sommetjes te laten maken (Clément 1970). In ieder van de verschillende houdingen wordt de patiënt gedurende 60 seconden onderzocht.

Een *spontane nystagmus* is een nystagmus die aanwezig is als de patiënt het hoofd normaal rechtop houdt.

Men spreekt van een *positiënystagmus* als een nystagmus wordt waargenomen in een andere houding van het hoofd dan rechtop. De verschillende posities zijn: liggend op de rug, op de linker zijde, op de rechter zijde, in buikligging, en in ligging met afhangend hoofd. Ook wordt een plaatsingsnystagmus gezocht door de patiënt uit zittende naar liggende houding te laten gaan en omgekeerd.

Hyperventilatie en de *valsalva proef* worden bij de patiënten zowel in rugligging als in zittende houding gedaan (v. Saane 1970). Hiermee kan men soms een aanwijzing vinden voor een perifeer vestibulaire afwijking.

Bij het tot nu toe beschreven onderzoek wordt aangenomen dat een nystagmus met een snelheid van de langzame fase van minder dan 5° per seconde, géén pathologische betekenis heeft.

Na het onderzoek op een spontane of positiënystagmus wordt nagegaan of de patiënt centraal vestibulaire afwijkingen heeft met behulp van de volgende proeven:

Onderzoek op fixatiënystagmus: hierbij dient de patiënt de blik te fixeren op een punt dat op enige afstand van hem is aangebracht. De ogen dienen hierbij een middenstand in te nemen.

Onderzoek op blikrichtingsnystagmus: de patiënt moet hiervoor met de ogen naar punten links en rechts van hem kijken, die op enige afstand van hem zijn aangebracht. De blikrichting moet hierbij een hoek van circa 40° met de mediaanlijn maken.

Slingerproef: de patiënt moet met de blik een voorwerp volgen dat op enige afstand voor hem heen en weer slingert over een hoek van 20° met een snelheid van één slingering in 2,6 seconden. Hij moet het slingerende voorwerp eerst met beide ogen volgen en daarna met het linker en het rechter oog afzonderlijk. Bij registratie van de oogbewegingen wordt bij een goede volging een fraaie sinusvormige curve gevonden (zie fig. 14 A). Bij storingen van centraal vestibulaire aard kunnen de regelmatig vloeiende bewegingen van de ogen worden verstoord door rukbewegingen (saccades), of zelfs door een volledig verlaten van het volgen van de bewegingen

naar één zijde. Omdat de ogen open zijn en er gefixeerd wordt, wordt een nystagmus van perifeer vestibulaire herkomst onderdrukt; een saccadering wijst dan ook altijd op centrale stoornissen. De pendeltest is erg gevoelig en kan al storingen te zien geven bij geringe neurologische afwijkingen (*Oosterveld e.a. 1972*).

Onderzoek van de optokinetische nystagmus: vóór de patiënt bevindt zich een scherm waarop zwarte verticale strepen bewegen. De patiënt moet naar dit scherm kijken waarbij de strepen achtereenvolgens rechts en links om draaien met snelheden van 40°, 60° en 90° per seconde.

Als er geen centraal vestibulaire afwijkingen zijn, komt de snelheid van de blik van de patiënt overeen met de snelheid van de strepen. Een achterblijven van de blik snelheid, een asymmetrie bij het volgen naar rechts en naar links, of het zelfs helemaal niet kunnen volgen, wijst op centrale pathologie.

Torsieschommelproef: draaiproeven worden verricht met behulp van een torsieschommel. Dit is een stoel die aan een torsie staaf is opgehangen. Door de torsiespanning in de ophangstaaf komt de stoel in een alternerende beweging om zijn as in het horizontale vlak, zodra hij uit de middenstand wordt gedraaid. Een optimale slingertijd is ongeveer 20 seconden. De patiënt dient tijdens het onderzoek de ogen gesloten te houden en het hoofd dient ongeveer 30° naar beneden gebogen te zijn, waardoor de laterale halfcirkelvormige kanalen horizontaal staan. De beide laterale kanalen ondergaan zo afwisselend een versnelling naar links en naar rechts in het horizontale vlak. Hierdoor ontstaat een nystagmus, die alternerend naar links en naar rechts gericht is (zie fig. 15 A). Hiermee wordt nagegaan of het horizontale kanalenstelsel gevoelig is voor een hoekversnelling in het horizontale vlak. Tevens kan nagegaan worden of er verschillen bestaan tussen de opgewekte nystagmus naar links en naar rechts, de zogenaamde richtingsvoorkeur van de nystagmus. Met een formule wordt het verschil weergegeven:

$$\frac{\text{snelheid nystagmus naar rechts} - \text{snelheid nystagmus naar links}}{\text{snelheid nystagmus naar rechts} + \text{snelheid nystagmus naar links}} \times 100\%$$

Een verschil tot ongeveer 25% wordt nog normaal geacht (*Oosterveld e.a. 1972*).

Vaak is de richtingsvoorkeur van de nystagmus een versterking van een al bestaande spontane nystagmus. Indien zij het gevolg is van een perifere aandoening is de richtingsvoorkeur meestal gericht naar het goede oor, maar zij kan ook gericht zijn naar het aangedane oor (*Koch e.a. 1959*). Ook door een centrale stoornis kan de richtingsvoorkeur van de nystagmus bij de torsieschommelproef veroorzaakt worden.

Tenslotte wordt het *calorisch onderzoek* verricht. Dit is de enige onderzoeksmethode waarmee het rechter en linker labrynt onafhankelijk van elkaar geprikkeld worden. Bij dit onderzoek wordt een thermische prikkel toegediend aan achtereenvolgens het linker en het rechter labrynt. De patiënt ligt hierbij op de rug. Het hoofd is 30° geflecteerd zodat de laterale halfcirkelvormige kanalen verticaal staan. De gehoorgangen worden dan met tussenpozen van 10 minuten gespoeld met water van 30° en dan van 44°C. Een spoeling duurt 30 seconden en hierbij wordt 250 ml water gebruikt. Ieder oor wordt dus twee maal gespoeld, één keer met

warm water en één keer met koud water. Een periode van tenminste 7 minuten tussen de spoelingen is noodzakelijk om interferentie met voorafgaande reacties te voorkomen (*Oosterveld e.a. 1972*). Het onderzoek geschiedt in een matig verlichte ruimte. De patiënt houdt tijdens de proef de ogen gesloten (*Jongkees 1960*). Zijn aandacht wordt afgeleid door hem geestelijke arbeid te laten verrichten, zoals het uitrekenen van sommetjes. Een onderdrukking van de nystagmus wordt hiermee voorkomen.

Bij de beoordeling van de opgewekte nystagmus wordt gelet op de grootste snelheid van de langzame fase. Tussen 40 en 90 seconden na het begin van de calorisatie wordt de grootste snelheid bereikt.

De met de calorisatie verkregen gegevens geven informatie over de reacties van de laterale horizontale kanalen afzonderlijk. Een eventueel verschil in prikkelbaarheid hiervan wordt bepaald met de formule:

$$\frac{\text{reacties rechts} - \text{reacties links}}{\text{reacties links} + \text{reacties rechts}} \times 100\%$$

Een verschil van 0—20% wordt normaal geacht, een verschil van 21-29% wordt als randpathologisch beschouwd, terwijl een verschil van 30% of meer pathologisch is.

Een vergelijkbare formule wordt gebruikt om de richtingsvoorkeur naar de nystagmus te berekenen:

$$\frac{\text{nystagmus naar rechts} - \text{nystagmus naar links}}{\text{nystagmus naar rechts} + \text{nystagmus naar links}} \times 100\%$$

Wanneer het inbrengen van 250 ml water van 30° en 44°C géén meetbare nystagmus veroorzaakt, wordt een sterkere prikkel toegediend door middel van spoeling met ijswater. Ontstaat hierbij een nystagmus, dan wordt de patiënt op de buik gedraaid; indien de nystagmus van richting verandert (omslaait), dan wordt aangenomen dat de nystagmus van vestibulaire aard is (door omkering van de opgewekte endolymfestroom in het halfcirkelvormige kanaal). Ontstaat géén meetbare reactie, dan wordt aangenomen dat het labrynt calorisch onprikkelbaar is. De prikkeling met behulp van ijswater is niet te standaardiseren, zodat de verkregen informatie slechts kwalitatief is.

Het calorische, vestibulaire onderzoek is in de praktijk het belangrijkste vestibulaire onderzoek, omdat de beide labrynten kwantitatief met elkaar vergeleken kunnen worden.

6. Röntgenonderzoek van labrynt en cochlea *

Bij 24 van de nog levende 29 patiënten met het syndroom van Waardenburg uit de families 1 tot en met 5 werd tomografisch onderzoek van labrynt en cochlea

* Het röntgenonderzoek werd uitgevoerd onder leiding van J. Nemansky, radioloog, in het universitaire röntgeninstituut van het Wilhelmina Gasthuis te Amsterdam, hoofd Prof. Dr. D. Westra. De resultaten zijn uitvoeriger dan hier mogelijk was weergegeven in een publicatie, getiteld 'Tomographic findings of the inner ears of 24 patients with Waardenburg's syndrome', door J. Nemansky en M.J. Hageman. Het artikel is voor publicatie geaccepteerd door de Amer. J. Roentgenol.

verricht. Twee patiënten wilden liever niet meewerken aan het onderzoek (V 1 en V 3 van familie 5). Drie patiëntjes waren té jong voor het röntgenonderzoek (de 3-jarige V 2 en V 4 en de 6 maanden oude V 5 van familie 3). Het onderzoek had bij hen alleen uitgevoerd kunnen worden, indien ze medicamenteus gesedeerd zouden zijn. We hebben besloten dit niet te doen. De 3 jongste patiëntjes, bij wie wél röntgenonderzoek werd verricht, waren 5, 7 en 8 jaar en de 3 oudste patiënten waren 67, 73 en 74 jaar.

Van de 24 röntgenologisch onderzochte patiënten met het syndroom van Waardenburg, waren 3 ernstig slechthorend aan beide oren en 6 aan één oor.

De tomografie werd verricht met de Philips-Massiot Polytome. De gebruikte belichting bedroeg 30mA en 60 tot 70 kV; de expositie tijd voor de epicyclische beweging was 6 seconden.

Omdat volgens de literatuur (zie hoofdstuk 4.8) vooral het laterale halfcirkelvormige kanaal afwijkingen toont bij röntgenonderzoek van patiënten met het syndroom van Waardenburg, werd bij alle 24 patiënten tomografie verricht in de Stenvers projectie. In de Stenvers projectie wordt optimale informatie verkregen over het labirint, vooral over het laterale halfcirkelvormige kanaal; over de cochlea wordt redelijke informatie verkregen. Bij 2 patiënten, namelijk de dove proband IV 13 van familie 2 en zijn moeder III 11, werd ook de axiale-pyramidale projectie gebruikt om meer informatie te krijgen over de cochlea.

De afstand tussen de opeenvolgende coupes van één serie bedroeg 1 millimeter. Per zijde bleek een serie van 7 opnamen nodig te zijn om het hele labirintblok en de cochlea te kunnen beoordelen.

7. Oogheelkundig onderzoek*

Bij alle 27 patiënten die in het Wilhelmina Gasthuis onderzocht werden, werd eerst de stand van de ogen onderzocht en de visus bepaald. Daarna werd met de spleetlamp de iris en de brekende delen bestudeerd; ook de aanwezigheid van diafanie van de iris kon zo worden vastgesteld. Met de oogspiegel werd de fundus onderzocht. Bij het onderzoek van de iris en de fundus werd vooral gelet op pigmentafwijkingen.

Bij een deel der patiënten werd tevens elektroretinografie (ERG) verricht. Omdat dit onderzoek bij het ter perse gaan van dit proefschrift nog niet afgesloten was, zullen de methoden en de resultaten van de ERG elders gepubliceerd worden.

Overige onderzoeksmogelijkheden

Behalve het bovenbeschreven onderzoek is natuurlijk nog ander onderzoek mogelijk om informatie over het syndroom van Waardenburg te krijgen.

Van de onderzoeken die niet verricht werden, zullen de volgende 3 toegelicht worden:

* Het oogheelkundige onderzoek werd uitgevoerd in samenwerking met J.W. Delleman, oogarts-geneticus. De methoden en de resultaten van het onderzoek zullen uitgebreider dan hier mogelijk is, weergegeven worden in een artikel (Hageman en Delleman 1976).

Chromosomale analyse

Chromosomale analyse werd niet verricht om de volgende redenen:

— In hoofdstuk 6 is weergegeven dat bij 36 patiënten met het syndroom van Waardenburg die in de literatuur beschreven zijn, wél chromosomale analyse heeft plaatsgevonden; bij géén van hen werden afwijkingen van de vorm of van het aantal der chromosomen gevonden.

— Een afwijking van de structuur van de chromosomen gaat meestal gepaard met stoornissen van het intellect en is bij patiënten met het syndroom van Waardenburg niet waarschijnlijk omdat zij meestal een normaal intellect bezitten.

— Het syndroom is duidelijk autosomaal dominant erfelijk zodat we aan moeten nemen dat de mutatie zich op moleculair niveau bevindt. Afwijkingen op moleculair niveau zijn niet zichtbaar te maken.

Dermatoglyfen

Onderzoek naar eventuele afwijkende handlijnen is niet verricht.

Electroencefalografie (EEG)

Bij de patiënten met het syndroom van Waardenburg is geen EEG gemaakt. In de loop van het onderzoek bleek dat de oogbewegingen bij de slingerproef vaak gesaccadeerd waren. Aangezien dit op een centrale stoornis duidt, is het denkbaar dat een EEG onderzoek interessante gegevens opgeleverd zou hebben. Wij hadden niet meer de gelegenheid dit uitvoerig na te gaan.

BESCHRIJVING VAN 34 PATIËNTEN MET HET SYNDROOM IN NEDERLAND

In tabel 16 zijn de belangrijkste gegevens van de 34 patiënten weergegeven, zoals de verschillende kenmerken van het syndroom, de interoculaire afstanden, en de vestibulaire afwijkingen.

Van de beschreven families zijn stambomen afgebeeld. De symbolen die in de stambomen gebruikt zijn om de kenmerken van het syndroom aan te geven, worden in fig. 5 verklaard.

LEGENDA

Dystopia canthorum	- 1		1 - Dystopia canthorum
Prominent nose root	- 2		2 - Hoge neusrug
Confluent eyebrows	- 3		3 - Doorlopende wenkbrauwen
Heterochromia iridum	- 4		4 - Heterochromie
White forelock	- 5		5 - Witte haarlok (midden voor)
Congenital deafness	- 6		6 - Doofheid
Hypoplastic, blue irides	-		- Hypoplastische, blauwe irissen
Early greying	-		- Vroegtijdig grijs
Deafness of right ear	-		- Rechter oor doof
Deafness of left ear	-		- Linker oor doof
Leucism	-		- Leukisme
Deceased	-		- Overleden
Examined	-		- Zelf onderzocht
Proband	-		- Proband
		- ♀	- ♂

Fig. 5. Verklaring van de symbolen die gebruikt worden in de stambomen.
Explanation of the symbols used in the pedigrees.

Familie 1 (Fam. van M., fig. 6 en kleurenplaat 1)

Het contact met familie 1 is tot stand gekomen via de oogartsen J.W. Delleman en mevr. J.G. Breebaart-de Miranda.

Omdat de familie van Nederlands-Indonesische afkomst was en daarom sterk gepigmenteerd, vielen bij hen de depigmentatieverschijnselen erg op.

Fam. van M. P 2077

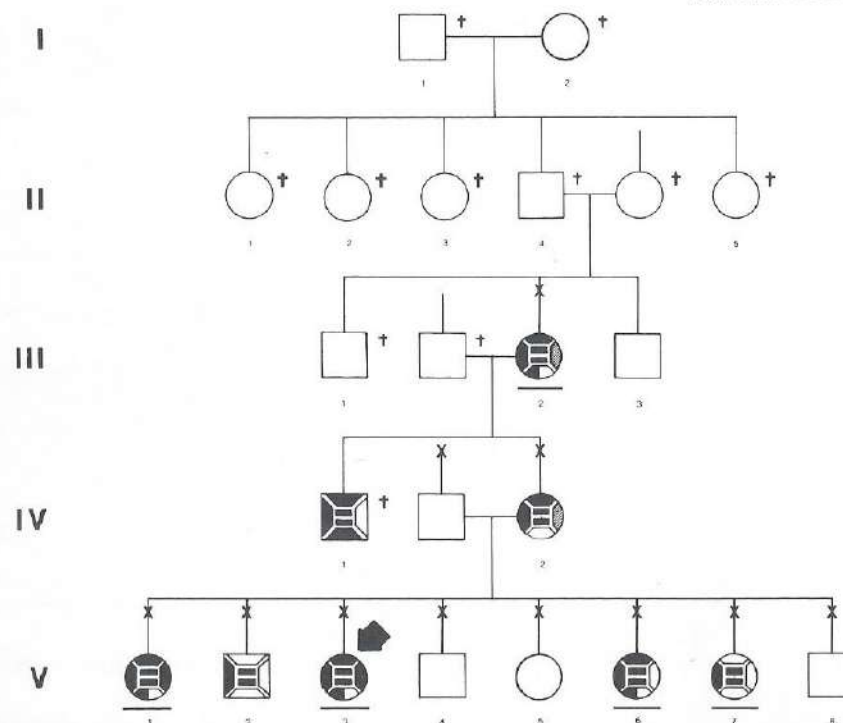


Fig. 6. Familie 1. Bij deze Nederlands-Indonesische familie komt bij 4 patiënten doofheid aan de rechter zijde voor in combinatie met pigmentafwijkingen van iris en fundus van het oog aan dezelfde zijde (voor de verklaring van de gebruikte symbolen: zie fig. 5).

V 3, de proband, is een meisje van 12 jaar. Zij had bijna alle deelsymptomen van het syndroom (zie kleurenplaat 1). De doofheid is bij haar beperkt tot het rechter oor. Aan de rechter zijde had zij tevens een opvallend helder blauwe iris; bij onderzoek met de spleetlamp bleek het voorblad van de iris sterk hypoplastisch te zijn; aan de periferie was de iris diafaan. In de linker iris had zij alleen een blauw, hypoplastisch segment aan de bovenzijde. Bij oogspiegelen bleken de pigmentafwijkingen van de iris overeen te komen met die van de oogfundus. De rechter oogfundus bevatte in zijn geheel te weinig pigment, terwijl in de linker oogfundus alleen aan de bovenzijde te weinig pigment aangetroffen werd. Midden-vóór op het hoofd had zij een paar witte haren, die echter op de kleurenfoto niet goed te zien zijn. Zij had aan de linker onderarm in vrij sterke mate leukisme en aan de rechter onderarm in mindere mate. Onder de rechter borst had zij een bijtepel (polythelie). Verder had zij dystopia canthorum, een hoge brede neusrug met een bijna grieks profiel en doorlopende wenkbrauwen. Bij audiometrisch onderzoek bleek zij volkomen doof te zijn aan het rechter oor (zie fig. 12 III).

Alle in Nederland levende familieleden van de proband werden onderzocht:

V 1, de 15-jarige zuster van de proband, had nagenoeg dezelfde kenmerken als de proband: dystopia canthorum, een hoge, brede neusrug en doorlopende wenkbrauwen. Bij de geboorte had zij een brede, witte haarlok midden-vóór op het hoofd, die na één jaar weer verdween. Zij bleek, evenals de proband, volkomen doof te zijn aan het rechter oor en zij had ook een blauwe iris aan de rechter zijde, terwijl de linker bruin was. Het stroma van de rechter iris bleek hypoplastisch te zijn en diafaan in de periferie, vooral aan de onderzijde. De oogfundus rechts was blond. Iris en fundus links waren normaal gepigmenteerd. Bij vestibulair onderzoek bleek zij een calorisch verminderd prikkelbaar rechter labyrint te hebben. Evenals de proband had zij ook leukisme, maar alleen op de rechter onderarm. Zij had ook een bijtepel onder de rechter borst.

V 2, een jongen van 14 jaar, had alleen dystopia canthorum, een hoge, brede neusrug en doorlopende wenkbrauwen. Zijn ogen waren bruin en hij hoorde goed.

V 6, een meisje van 8 jaar, had dystopia canthorum, een hoge, brede neusrug en doorlopende wenkbrauwen. Ook was zij doof aan het rechter oor en had een blauwe, hypoplastische iris en een blonde fundus van het oog eveneens aan de rechter zijde, terwijl het linker oog normaal gepigmenteerd was. Ze had een witte haarlok, midden-vóór op het hoofd. Ook had ze leukisme van de huid van de onderarmen (zie kleurenplaat 2 onder-links). Bij vestibulair onderzoek bleek het linker labyrint calorisch minder prikkelbaar te zijn dan het rechter. Zij had ook een hoog palatum en kyfoscoliose.

V 7, een meisje van 5 jaar, werd in de periode van het onderzoek in de neurologische kliniek van het Wilhelmina Gasthuis opgenomen in verband met mazelenencefalitis. Zij had de volgende kenmerken van het syndroom: dystopia canthorum, een hoge, brede neusrug, doorlopende wenkbrauwen en leukisme op de beide onderarmen. Het linker oog was amblyoop.

V 4, V 5, V 8, 2 broers en een zuster van de proband, hadden géén tekenen van het syndroom van Waardenburg, evenmin als de vader van de proband, de echtgenoot van IV 2.

IV 2, de 34-jarige moeder van de proband, had dystopia canthorum, een hoge, brede neusrug en doorlopende wenkbrauwbogen. De iris van het rechter oog was volkomen blauw en de fundus was blond; aan de periferie was de iris diafaan.

Van het linker oog was de iris gedeeltelijk blauw, vooral aan de bovenzijde en de fundus was ook te blond aan de bovenzijde. Op 28-jarige leeftijd had zij reeds grijs haar.

III 2, de 68-jarige grootmoeder van de proband, is het oudste nog in leven zijnde familielid. Zij had vele tekenen van het syndroom: dystopia canthorum, een hoge, brede neusrug en doorlopende wenkbrauwen. Aan het rechter oor was zij volkomen doof en bij het evenwichtsonderzoek bleek zij een richtingsvoorkeur van de rotatienystagmus naar rechts te hebben. De irissen van beide ogen hadden blauwe segmenten aan de bovenzijde (de proband, haar kleindochter, V 3, had ook een blauw segment aan de bovenzijde van haar linker iris). De fundus was aan beide zijden normaal gepigmenteerd. Aan beide ogen had zij een seniel katarakt. Zij had leukisme aan de rechter onderarm en had op haar 25ste jaar al volkomen grijs haar.

IV 1, een jongen, was in 1945 op 7-jarige leeftijd overleden aan bacillaire dysenterie in een interneringskamp in Indonesië. Hij had vele kenmerken van het syndroom, zoals zijn moeder III 2 mij vertelde en zoals uit een foto bleek. Hij had dystopia canthorum, een hoge, brede neusrug, doorlopende wenkbrauwen en heterochromie van de ogen; zijn linker iris was blauw en zijn rechter bruin. Bovendien was hij geheel doof.

III 3, een 64-jarige man, is het enige levende familielid dat nog niet onderzocht werd, omdat hij geëmigreerd is naar de Verenigde Staten van Amerika. Hij lijkt geen kenmerken van het syndroom van Waardenburg te hebben. Wél heeft hij aan beide zijden een syndactylie tussen zijn vierde en vijfde teen.

IV 11, de 19-jarige broer van de proband, had dystopia canthorum, een hoge, brede

neusrug, doorlopende wenkbrauwbogen en een paar witte haren midden-vóór op het hoofd. Hij had aan beide zijden een chronische otitis media met een geleidingsverlies. Het calorische onderzoek werd daarom bij hem verricht door koude lucht in de gehoorgangen te blazen. Het linker labyrint gaf geen reactie op de prikkeling met koude lucht, het rechter labyrint wel.

IV 12, 15 en 16, 2 zusters en een broer van de proband, bleken geen kenmerken van het syndroom te hebben.

I 1, een overleden grootvader van III 2, had ook een syndactylie aan beide zijden tussen de tenen. Verder had niemand in de familie enig teken van het syndroom van Waardenburg gehad, zoals mij verzekerd werd. De grootmoeder van moederszijde van patiënte III 2 was Javanese.

Beschouwing. Het familiale karakter van de penetrantie en expressie van de kenmerken van het syndroom is opvallend. Vier van de 8 lijders aan het syndroom in de familie bleken doof te zijn aan de rechter zijde, terwijl dan ook de rechter iris geheel of gedeeltelijk gedepigmenteerd (blauw) was. De vijf patiënten die leukisme hadden, bleken het alleen aan de onderarmen te hebben.

Familie 2 (Fam. K., fig. 7)

IV 13, de proband, een jongen van 13 jaar, werd aangetroffen op de Joh. C. Ammanschool voor dove kinderen te Amsterdam. Hij had vele kenmerken van het syndroom: dystopia canthorum, een hoge, brede neusrug (zie fig. 8), doorlopende wenkbrauwbogen, heterochromie van de ogen en doofheid aan beide oren. Zijn rechter iris was hypoplastisch en blauw en zijn rechter oogfundus was blond, terwijl aan de linkerzijde de iris en de fundus normaal gepigmenteerd waren. Aan zijn rechter oog was hij geopereerd in verband met strabismus convergens. Alleen aan zijn linker oor bleek bij nog enige gehoorresten in de lage tonen te hebben (zie fig. 12 I). Bij het vestibulaire onderzoek was het linker labyrint met ijswater wel prikkelbaar (zie fig. 16) en het rechter labyrint onprikkelbaar. Bij het draaistoelonderzoek werd alleen een nystagmus naar rechts waargenomen.

IV 14, een overleden broer van de proband, had dystopia canthorum, een hoge neusrug en doorlopende wenkbrauwbogen.

III 11, de 38-jarige moeder van de proband, had dystopia canthorum, een hoge en brede neusrug, doorlopende wenkbrauwbogen en had in de jeugd een witte haarlok midden-vóór op het hoofd gehad. Op 28-jarige leeftijd was het haar wit-grijs geworden.

De echtgenoot van III 11 toonde geen kenmerken van het syndroom van Waardenburg.

II 9, de 73-jarige grootmoeder van de proband, was de eerste in de familie bij wie kenmerken van het syndroom voorkwamen. Zij had dystopia canthorum, een hoge neusrug en doorlopende wenkbrauwbogen. Vóór haar dertigste jaar was het haar wit-grijs geworden. Bij het draaistoelonderzoek bleek de rechter zijde 33% minder prikkelbaar te zijn dan de linker.

De echtgenoot van II 9 toonde geen kenmerken van het syndroom van Waardenburg.

I 1 en I 2, de overleden ouders van II 9, zouden geen tekenen van het syndroom gehad hebben.

II 1, 2, 3, 4, 5 en 6, de overleden broers en zusters van II 9, hadden evenmin de kenmerken van het syndroom van Waardenburg.

II 7, 8, 12 en 13 hadden geen tekenen van het syndroom, zoals bleek bij onderzoek, evenmin als II 11, zoals uit de anamnese bleek.

Van de 11 kinderen, die II 9 had, hadden 4 wél kenmerken van het syndroom en 7 niet.

III 6, 7, 9, 12, 13, 14 en 16 hadden geen deelsymptomen van het syndroom, zoals mij bij onderzoek bleek, evenmin als hun kinderen, van wie ik IV 3, 6, 7, 20, 21, 22, 23, 24 en 25 onderzocht heb en zoals mij verteld werd van IV 1 en 2.

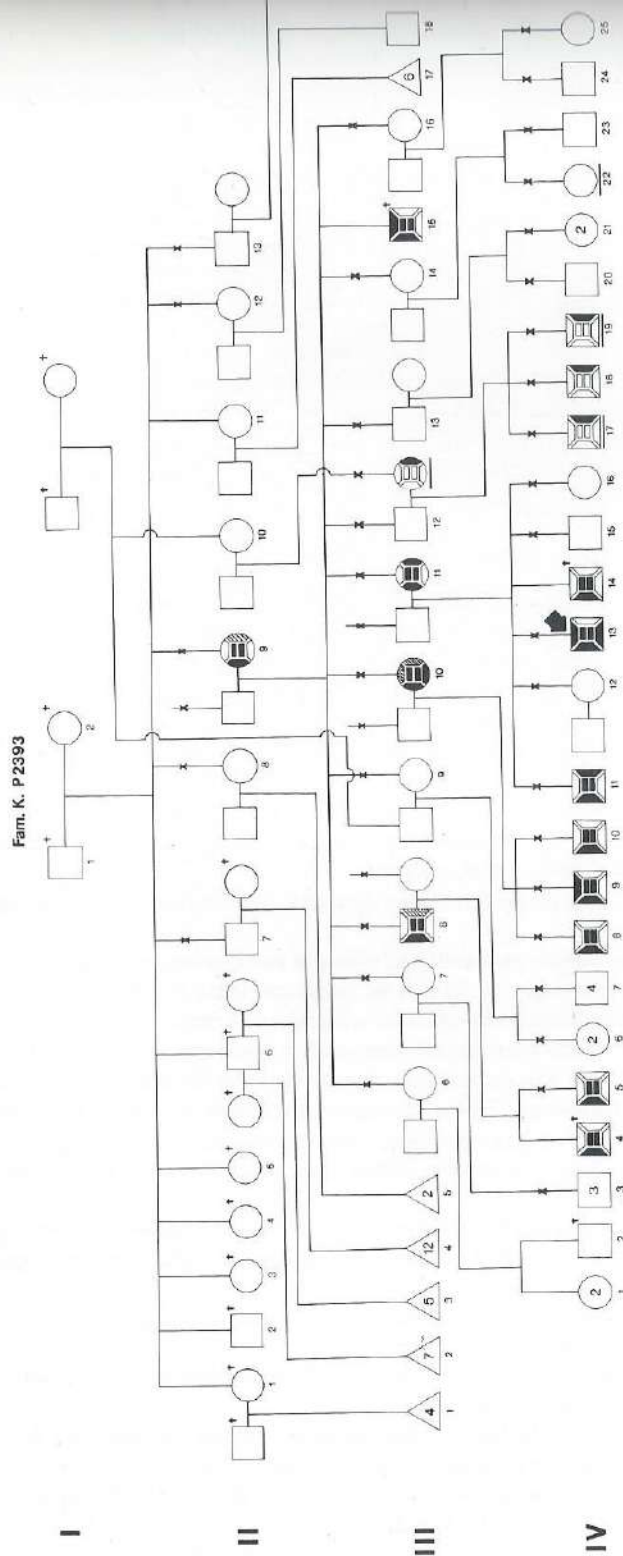


Fig. 7. Familie 2 uit Nederland (voor de verklaring van de gebruikte symbolen: zie fig. 5).

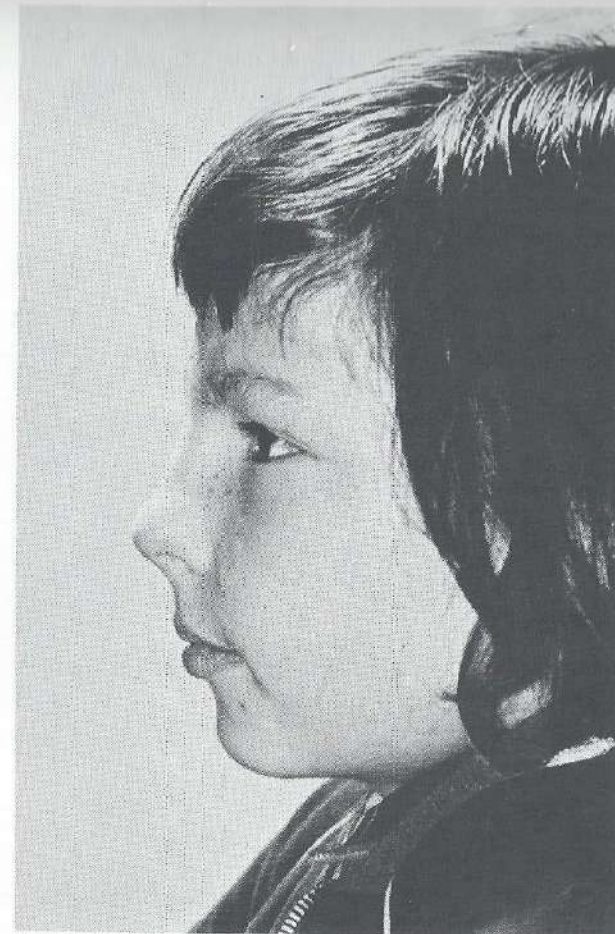


Fig. 8. Een hoge neusrug met een bijna grieks profiel als onderdeel van het syndroom (patiënt IV 13 van familie 2).

III 8, de 46-jarige zoon van II 9, had dystopia canthorum, een hoge neusrug en doorlopende wenkbrauwboog. Op zijn 24ste jaar was zijn haar wit-grijs geworden.

De echtgenote van III 8 toonde geen kenmerken van het syndroom van Waardenburg.

IV 4, de overleden zoon van III 8, had dystopia canthorum, een hoge neusrug en doorlopende wenkbrauwboog.

IV 5, de 16-jarige zoon van III 8, had ook dystopia canthorum, een hoge neusrug en doorlopende wenkbrauwboog.

III 10, de 41-jarige dochter van II 9, had dystopia canthorum, een hoge neusrug, doorlopende wenkbrauwboog, hypoplastische, blauwe irides met blonde oogfundi en grijs haar sinds haar 22ste jaar. Bovendien was zij vanaf de geboorte doof aan beide oren. Alleen aan het linker oor was nog een kleine gehoorrest in de lage tonen aantoonbaar. Bij calorisch onderzoek was alleen het linker labyrint met ijswater prikkelbaar. Met draaistoelonderzoek bleek alleen een reactie naar rechts aantoonbaar.

De echtgenote van III 10 toonde geen tekenen van het syndroom van Waardenburg.

IV 8, 9, 10, de 3 zonen van III 10, die respectievelijk 16, 13 en 10 jaar waren, hadden

alleen dystopia canthorum, een hoge neusrug en doorlopende wenkbrauwen. Bovendien had IV 9 ook een iris bicolor rechts.

III 15, een overleden zoon van II 9, had dystopia canthorum, een hoge, brede neusrug, doorlopende wenkbrauwen en heterochromie van de ogen.

De stamboom van de familie, die in fig. 7 is afgebeeld, kan aanleiding geven tot verwarring door de aanwezigheid van de echtgenote van III 12. Zij had namelijk een witte haarlok midden-vóór op het hoofd en leukisme op buik, borst en rechter onderbeen, zonder verdere verschijnselen van het syndroom van Waardenburg.

De 3 kinderen van de echtgenote van III 12 hadden ook tekenen van partiël albinisme zonder andere kenmerken van het syndroom van Waardenburg:

IV 17, de 13-jarige zoon van de echtgenote van III 12, had een witte haarlok midden-vóór op het hoofd en leukisme op de borst.

IV 18, de 11-jarige zoon van de echtgenote van III 12, had alleen een witte haarlok midden-vóór op het hoofd.

IV 19, de 5-jarige zoon van de echtgenote van III 12, had een brede witte haarlok midden-vóór op het hoofd gehad bij de geboorte, die na een half jaar weer verdwenen was en had leukisme op de buik en beide onderbenen.

Beschouwing. Het familiale karakter van de kenmerken van het syndroom is in de familie opvallend. De 13 patiënten in de familie met tekenen van het syndroom hebben allen dystopia canthorum, een opvallend hoge neusrug met een bijna grieks profiel en doorlopende wenkbrauwbogen. Pigmentafwijkingen van de ogen, van de haren en doofheid kwamen in wisselende mate bij de bovenbeschreven 13 familieleden met het syndroom voor, respectievelijk bij 4, 5 en 2 familieleden.

Vier familieleden zonder het syndroom van Waardenburg bleken wél partiël albinisme van haren en huid te hebben.

Familie 3 (Fam. H., fig. 9)

V 2, de proband, was een meisje van 3 jaar. Via het Paedo-Audiologisch Instituut te Amsterdam kwam ik in contact met haar. Het patiëntje toonde veel kenmerken van het syndroom van Waardenburg: dystopia canthorum, een hoge neusrug, doorlopende wenkbrauwen, hypoplastische, blauwe, perifeer diafane irides met blonde oogfundi aan beide zijden, leukisme op het linker onderbeen en doofheid aan beide oren. De ouders woonden niet in Amsterdam. De in Amsterdam gebruikelijke screening op gehoorsstoornissen, die bij alle kinderen van 9 maanden gedaan wordt, was bij patiëntje dan ook niet verricht. Toch vermoedden de ouders al vóórdat zij 1 jaar werd, dat zij slecht hoorde, omdat zij niet op geluid reageerde. De geconsulteerde huisarts meende dat dit veroorzaakt werd door 'overconcentratie'. Pas tijdens haar tweede levensjaar werd patiëntje na sterk aandringen van de ouders, verwezen via een keel-, neus- en oorarts naar het Paedo-Audiologisch Instituut, waar de doofheid inderdaad vastgesteld werd. Het vestibulaire onderzoek bestond bij het patiëntje, in verband met haar jeugdige leeftijd, uitsluitend uit het draaistoelonderzoek. Hiermee kon een nystagmus naar links en naar rechts, zonder enige richtingsvoorkeur, worden vastgesteld.

V 1 en V 3, de 4-jarige en de 1-jarige broer van de proband, hadden geen van beiden kenmerken van het syndroom van Waardenburg, evenmin als de 30-jarige moeder van de proband, de echtgenote van IV 3.

IV 3, de 33-jarige vader van de proband, had dystopia canthorum, een hoge neusrug, doorlopende wenkbrauwen, heterochromie van de ogen, grijs haar vanaf zijn 29ste jaar en aan het linker oor een perceptieverlies vooral in de lage tonen (zie fig. 12 IV). Zijn linker iris was hypoplastisch en blauw en in de periferie diafaan. De rechter iris was bruin en niet dia-

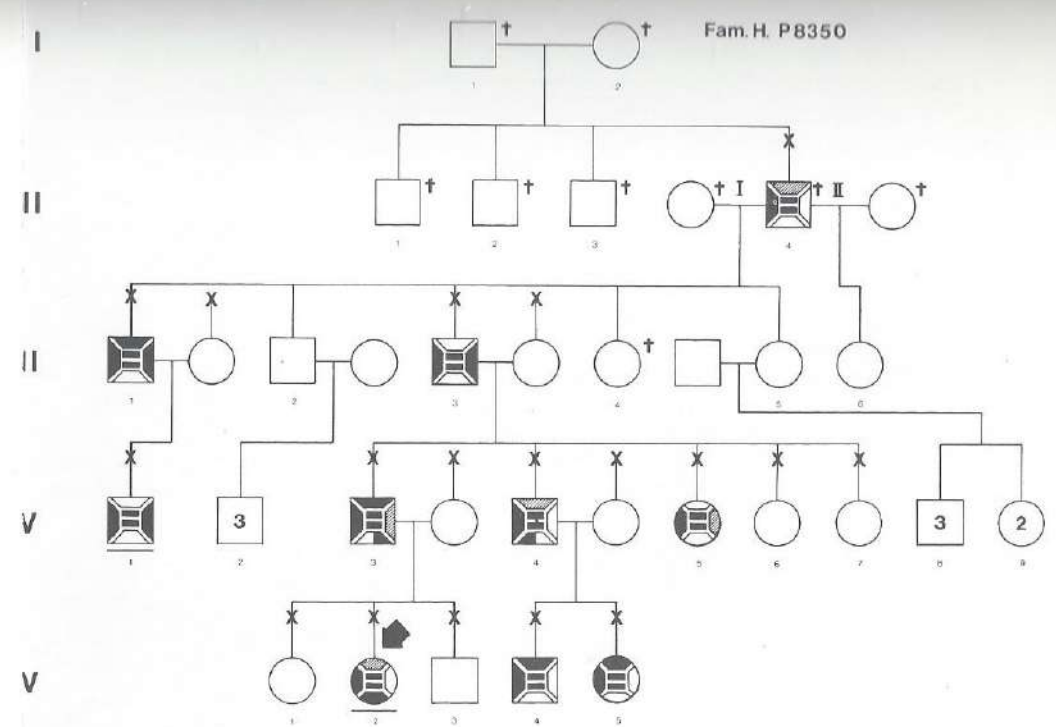


Fig. 9. Familie 3 uit Nederland (voor de verklaring van de gebruikte symbolen: zie fig. 5).

faan. De oogfundus was aan beide zijden normaal gepigmenteerd. De patiënt had zich vóór ons onderzoek nauwelijks gerealiseerd dat hij slecht hoorde met het linker oor.

III 3, de 65-jarige grootvader van de proband, had dystopia canthorum, een hoge neusrug en doorlopende wenkbrauwen. In de jeugd had hij een witte haarlok midden-vóór op het hoofd gehad; zijn haar was sinds zijn 40ste jaar grijs. Op de achterzijde van de cornea van beide ogen bleek zich veel fijn pigment te bevinden. Bij het calorisch onderzoek was het linker labyrint randpathologisch verminderd prikkelbaar (21%) ten opzichte van het rechter labyrint en bij het draaistoelonderzoek was de reactie naar rechts 33% minder dan naar links.

De echtgenote van III 3, had geen kenmerken van het syndroom van Waardenburg.

II 4, de overleden vader van III 3, had dystopia canthorum, een hoge neusrug, doorlopende wenkbrauwen en opvallend helder-blauwe ogen.

II 1, 2 en 3, de overleden broers van II 4, hadden geen tekenen van het syndroom gehad, evenmin als zijn beide overleden ouders, I 1 en I 2. Ook de beide overleden echtgenotes van II 4 hadden geen kenmerken van het syndroom getoond, evenmin als zijn zoon III 2, zijn kleinkinderen IV 2, zijn overleden dochter III 4 en evenmin als zijn in Zuid-Afrika wonende dochter III 5 en haar kinderen IV 8 en IV 9 en evenmin als zijn dochter III 6.

III 1, de 74-jarige zoon van II 4, toonde wél tekenen van het syndroom, zoals mij bij onderzoek bleek. Hij had dystopia canthorum, een hoge neusrug, doorlopende wenkbrauwbogen en iris bicolor aan beide zijden. In zijn jeugd had hij een witte haarlok midden-vóór op het hoofd gehad. Op zijn 20ste jaar was het haar grijs geworden. Hij had recidiverend conjunctivitis gehad en bleek een entropion aan beide oogleden te hebben. Tevens had hij een katarakt aan beide zijden. Bij het calorisch onderzoek was het rechter labyrint 20%

(rand-pathologisch) verminderd prikkelbaar en bij het draaistoelonderzoek was de reactie naar links bijna 30% minder dan rechts.

De echtgenote van III 1 toonde geen tekenen van het syndroom.

IV 1, de 45-jarige zoon van III 1, had dystopia canthorum, een hoge neusrug, doorlopende wenkbrauwbogen en een witte haarlok midden-vóór op het hoofd. Op de rechter zij had hij leukisme.

IV 4, de 30-jarige zoon van III 3, had dystopia canthorum, een hoge neusrug, doorlopende wenkbrauwbogen, hypoplastische, blauwe irissen aan beide zijden en een Bárány doof oor aan de rechter zijde. Patiënt was vroeger in verband met zijn perceptiedoofheid aan één kant, uitgebreid onderzocht op de eventuele aanwezigheid van een acusticus neurinoom. Aan de mogelijkheid van een erfelijke doofheid was niet gedacht. Bij het calorisch onderzoek bleek het linker labyrint 70% minder prikkelbaar dan het rechter te zijn.

De echtgenote van IV 4 toonde geen kenmerken van het syndroom van Waardenburg.

V 4 en V 5, de 3-jarige zoon en de 7 maanden oude dochter van IV 4, hadden beiden dystopia canthorum, een hoge neusrug, doorlopende wenkbrauwen en heterochromie van de ogen. Bij de 7 maanden oude V 5 was de linker iris hypoplastisch en blauw en de rechter iris begon een bruine kleur te krijgen. Bij de 3-jarige V 4 was de rechter iris bruin van kleur en de linker blauw.

Het gehoor van beide patiëntjes was normaal, zoals door het Paedo-Audiologisch Instituut te Amsterdam geconstateerd was. Deze patiëntjes waren de enige twee van de nog levende 29 patiënten met het syndroom uit de families 1 tot en met 5, die ik in verband met hun jeugdige leeftijd alleen thuis onderzocht heb en niet in het Wilhelmina Gasthuis. Bij hen werd dan ook geen vestibulair, röntgenologisch en oogheelkundig onderzoek verricht.

IV 5, de 28-jarige zuster van IV 4, had dystopia canthorum, een hoge, brede neusrug, doorlopende wenkbrauwbogen en reeds grijzend haar. Bij het draaistoelonderzoek bleek de reactie naar rechts 24% minder te zijn dan naar links.

IV 6 en IV 7, de zusters van IV 5, toonden geen kenmerken van het syndroom van Waardenburg.

Beschouwing. De autosomaal dominante wijze van overerving van het syndroom is in de familie duidelijk. De diagnostische aspecten van de doofheid in de familie zijn boeiend: bij V 2 werd de diagnose doofheid aan beide zijden in eerste instantie door de huisarts zonder nader onderzoek afgewezen; IV 3 had zich nooit gerealiseerd dat hij slecht hoorde met één oor en bij IV 4 werd uitgebreid onderzoek verricht naar de eventuele aanwezigheid van een acusticus neurinoom in verband met zijn perceptiedoofheid aan één kant zonder dat aan de mogelijkheid van erfelijke doofheid gedacht werd.

Familie 4 (Fam. V., fig. 10)

Met de vierde familie in Nederland kwam ik in contact via het Paedo-Audiologisch Instituut te Amsterdam.

IV 1, de proband was een meisje van 7 jaar, dat heterochromie van de ogen en ernstige slechthorendheid aan beide oren had. De linker iris was bruin en de rechter toonde het beeld van een iris bicolor. Op de voorvlakte van de rechter lens waren veel sterpigmentcellen waarneembaar. De fundus rechts bleek gebieden met veel pigment en gebieden met weinig pigment te bevatten. Verder had zij geen kenmerken van het syndroom. Gehooronderzoek door het Paedo-Audiologisch Instituut leverde op dat zij een ernstig komvormig perceptieverlies had met enige gehoorresten aan beide oren (zie fig. 12 II).

III 2, de 48-jarige moeder van de proband, had geen kenmerken van het syndroom. Zij was 42 jaar, toen de proband, IV 1, geboren werd.

Verder had niemand in de familie verschijnselen van het syndroom van Waardenburg.

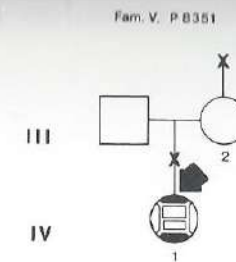


Fig. 10. Familie 4 uit Nederland (voor de verklaring van de gebruikte symbolen: zie fig. 5). Alleen doofheid in combinatie met pigmentafwijkingen van de ogen komt bij het patiëntje IV 1 voor.

Beschouwing. De proband, IV 1, is misschien een nieuwe mutante, omdat niemand verder in de familie tekenen van het syndroom heeft. Het is mogelijk dat de 42-jarige leeftijd van de moeder bij de geboorte van de proband een rol gespeeld heeft bij de mutatie.

Opvallend is dat bij de proband alleen pigmentafwijkingen van de ogen in combinatie met doofheid voorkomen, zonder dystopia canthorum of andere kenmerken van het syndroom.

Familie 5 (Fam. O., fig. 11)

Het contact met familie 5 kwam tot stand via de moeder van de proband van familie 4.

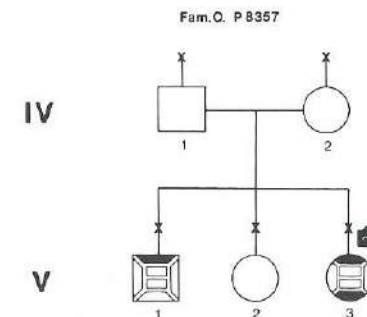


Fig. 11. Familie 5 uit Nederland met pigmentafwijkingen van de ogen in combinatie met ernstige perceptieslechthorendheid bij V 3 (voor de verklaring van de gebruikte symbolen: zie fig. 5).

V 3, de proband, was een meisje van 15 jaar. Zij had heterochromie van de ogen in combinatie met ernstige slechthorendheid. De irissen toonden 2 kleuren blauw en waren aan beide zijden perifeer diafaan. De fundus aan beide zijden was blond, maar paste goed bij haar weinig gepigmenteerde huid en wit-blonde haar. Bij toonaudiometrie bleek zij een ernstig komvormig perceptieverlies te hebben met een maximaal verlies bij 2000 Herz. In het hele frequentiegebied had zij bruikbare gehoorresten. Verder had zij geen kenmerken van het syndroom van Waardenburg.

V 1, de 20-jarige broer van V 3, had heterochromie van de ogen. Zijn rechter iris was bruin en zijn linker was gedeeltelijk bruin en gedeeltelijk blauw (iris bicolor); alleen de linker iris was perifeer diafaan. Zijn linker fundus was blonder dan de rechter. Aan het rechter oog was de patiënt geopereerd in verband met strabismus convergens.

TABEL 16. De kenmerken van het syndroom van Waardenburg en andere gegevens van 34 patiënten in Nederland

Familie nr.	Sexe	Leeftijd	Dystopia canthorum	Hoge, brede neusrug	Doorlopende wenkbrauwen	Heterochromie der irissen (hypoplastische, blauwe irissen)	Witte haarlok (vroeg grijs)	Doofheid aan beide zijden (aan één zijde)	Leukisme	Afstand tussen binnen ooghoeken	Afstand tussen pupillen	Afstand tussen buiten ooghoeken	Pigmentafwijkingen van de ogen		Vestibulaire afwijkingen bij calorisch onderzoek	Slingerproef	Röntgen onderzoek afwijkingen
													OD	OS			
1	III 2	+	68	+	+	+	(+)	(R)	+	45	71	92	+	-	+	+	-
	IV 1	+	+	+	+	+	-	R+L	-	overleden	-	-	-	+	-	-	-
	IV 2	+	34	+	+	+	(+)	-	-	45	68	90	+	+	+	-	-
	V 1	+	15	+	+	+	+	(R)	+	40	62	82	+	+	-	-	R<L 34%
	V 2	+	14	+	+	+	-	-	-	43	63	88	-	-	-	-	-
	V 3	+	12	+	+	+	+	(R)	+	44	63	85	+	+	+	+	-
	V 6	+	8	+	+	+	+	(R)	+	41	60	85	+	+	-	-	L<R 45%
2	V 7	+	5	+	+	+	-	-	+	36	56	78	-	-	-	-	-
	II 9	+	73	+	+	+	(+)	-	-	42	67	87	-	-	-	-	-
	III 8	+	46	+	+	+	(+)	-	-	46	66	92	-	-	-	-	-
	III 10	+	41	+	+	+	(+)	(+)	R+L	-	42	66	87	+	+	+	+
	III 11	+	38	+	+	+	+	-	-	43	63	88	-	-	-	-	R onprik. L prik.
	III 15	+	+	+	+	+	-	-	-	overleden	-	-	-	-	-	-	-
	IV 4	+	+	+	+	+	-	-	-	overleden	-	-	-	-	-	-	-
	IV 5	+	16	+	+	+	-	-	-	44	61	84	-	-	-	-	-
	IV 8	+	16	+	+	+	-	-	-	42	67	93	-	-	-	-	-
	IV 9	+	13	+	+	+	+	-	-	42	64	88	+	-	-	-	-
	IV 10	+	10	+	+	+	-	-	-	37	58	81	-	-	-	-	-
	IV 11	+	19	+	+	+	+	-	-	44	66	89	-	-	-	-	zie tekst
	IV 13	+	13	+	+	+	+	R+L	-	40	63	85	+	+	-	-	R onprik. L prik.
	IV 14	+	+	+	+	+	-	-	-	overleden	-	-	-	-	-	-	-
	II 4	+	+	+	+	+	(+)	-	-	overleden	-	-	-	-	-	-	-
3	III 1	+	74	+	+	+	+	-	-	50	69	93	+	-	+	-	-
	III 3	+	65	+	+	+	+	-	-	45	64	87	-	-	-	-	-
	IV 1	+	45	+	+	+	+	-	+	39	63	87	-	-	-	-	-
	IV 3	+	33	+	+	+	+	(+)	(L)	44	66	90	-	-	+	-	-
	IV 4	+	30	+	+	+	(+)	-	(R)	41	63	90	+	-	+	-	L<R 70%
	IV 5	+	28	+	+	+	+	(+)	-	45	63	88	-	-	-	-	-
	V 2	+	3	+	+	+	(+)	-	R+L	+	37	51	73	+	+	+	+
4	V 4	+	3	+	+	+	+	-	-	35	54	76	-	?	+	?	-
	V 5	+	0	+	+	+	+	-	-	34	45	70	-	?	+	?	-
	IV 1	+	7	-	-	-	+	-	R+L	-	27	52	75	+	+	-	-
	V 1	+	20	-	-	-	+	-	-	33	63	90	-	-	+	+	-
5	V 3	+	15	-	-	-	+	-	R+L	-	30	61	84	+	+	+	+

V 2, IV 1 en IV 2, respectievelijk de 17-jarige zuster, de 50-jarige vader en de 47-jarige moeder van de proband bleken geen kenmerken van het syndroom te hebben. Wél is het opvallend dat ze alle drie diafane irides hadden en erg blonde fundi. De geringe hoeveelheid pigment in de oogfundi kwam overeen met de weinig gepigmenteerde huid en blonde haren van alle 3 de familieleden.

Beschouwing. De proband heeft alleen de combinatie van doofheid met pigmentafwijkingen van de ogen, zonder andere kenmerken van het syndroom. Opvallend bij de 4 andere familieleden is de geringe pigmentatie van huid, haren, irides en oogfundi.

Genealogisch onderzoek *

Bij genealogisch onderzoek tot en met de vijfde generatie van de bovenbeschreven families, kon géén verwantschap tussen deze 5 families aangetoond worden.

* Het genealogisch onderzoek werd verricht door N.W. Dusseldorp, genealoog.

CONCLUSIES EN SAMENVATTING VAN HET ONDERZOEK VAN 34 PATIËNTEN IN NEDERLAND

10.1 Penetrantie van de kenmerken van het syndroom

De penetrantie (in frequentiepercentages) van de kenmerken van het syndroom van Waardenburg is bij de 34 patiënten van de 5 onderzochte families in tabel 17 weergegeven.

TABEL 17. Penetrantie van de kenmerken van het syndroom bij 34 patiënten in Nederland, inclusief de probanden

	aantal	%
Dystopia canthorum	31	91
Hoge, brede neusrug	31	91
Doorlopende wenkbrauwen	31	91
Heterochromie der irissen	16	47
(hypoplastische, blauwe irissen)	(4)	(12)
Witte haarlok	8	24
(vroeg grijs)	(7)	(21)
Leukisme	7	21
Doofheid aan beide oren	6	18
(aan één oor)	(6)	(18)

De frequentiepercentages uit tabel 17 zijn gegeven voor alle 34 onderzochte patiënten. Zoals uit tabel 16 gebleken is, komt bij de 31 patiënten in de families 1, 2 en 3 het syndroom voor mét dystopia canthorum. Bij de 3 patiënten uit de families 4 en 5 komt het syndroom zónder dystopia canthorum voor.

De frequentie van de kenmerken van het syndroom bij de 31 patiënten uit de families 1, 2 en 3 mét dystopia canthorum wordt in tabel 18 weergegeven. Bovendien worden in tabel 18 de frequentiepercentages vergeleken met die van de 276 patiënten met het syndroom mét dystopia canthorum, die ik uit de literatuur verzameld heb (zie tabel 5).

In tabel 18 komen de frequentiepercentages bij de 31 patiënten in Nederland voor de meeste kenmerken goed overeen met die van de 276 patiënten uit de literatuur. Er zijn ook enige verschillen. De 2 kenmerken, hoge neusrug en doorlopende wenkbrauwen, komen bij 100% van de patiënten uit Nederland voor, terwijl die percentages in de literatuur 78 en 68 bedragen. Het verschil zou verklaard kunnen worden doordat de criteria voor de bovengenoemde kenmerken nogal onduidelijk zijn en de kenmerken zelf in de literatuur bij patiëntenbeschrijvingen slecht of helemaal niet beschreven zijn. Met andere woorden: de hoge neusrug en de doorlopende wenkbrauwen komen naar alle waarschijnlijkheid vaker voor bij patiënten met het syndroom mét dystopia canthorum dan uit de literatuur zou blijken.

De pigmentafwijkingen van de ogen komen bij de 31 patiënten in Nederland

iets vaker voor, namelijk bij $(42+13=)$ 55%, dan bij de patiënten uit de literatuur $(31+9=)$ 40%.

Pigmentafwijkingen van de haren komen bij de 31 patiënten uit Nederland bijna even vaak voor als bij de patiënten uit de literatuur, respectievelijk bij $(26+23=)$ 49% en bij $(33+9=)$ 42% der patiënten.

TABEL 18. Penetrantie van de kenmerken van 31 patiënten mét dystopia canthorum uit Nederland vergeleken met 276 patiënten met dystopia canthorum uit de literatuur, inclusief de probanden

	31 patiënten uit Nederland aantal	%	276 patiënten uit de literatuur %
Dystopia canthorum	31	100	99
Hoge, brede neusrug	31	100	78
Doorlopende wenkbrauwen	31	100	68
Heterochromie der irissen	13	42	31
(hypoplastische, blauwe irissen)	(4)	(13)	(9)
Witte haarlok	8	26	33
(vroeg grijs)	(7)	(23)	(9)
Leukisme	7	23	7
Doofheid aan beide oren	4	13	28
(aan één oor)	(6)	(19)	(8)

Leukisme komt bij 23% der patiënten uit Nederland voor en bij 7% der patiënten uit de literatuur. Wellicht is het verschil in percentages te verklaren, doordat de patiënten in Nederland zeer bewust onderzocht zijn op tekenen van leukisme.

Doofheid aan beide zijden komt bij slechts 13% der patiënten in Nederland voor; bij de patiënten uit de literatuur is dat percentage 28. Doofheid aan één zijde daarentegen komt bij de patiënten in Nederland vaker voor dan bij de patiënten uit de literatuur, respectievelijk bij 19 en 8% der patiënten. Doofheid aan twee oren en één oor samen komt bij $(13+19=)$ 32% der patiënten in Nederland voor en bij 36% der patiënten uit de literatuur (namelijk bij 28 en bij 8%).

Familiaire verschillen in penetrantie

Verder is het opvallend dat de penetrantie van de kenmerken een sterk familiair karakter heeft. Zo zijn er families waar doofheid aan één of beide zijden vaak voorkomt als onderdeel van het syndroom en families waar dat minder vaak het geval is (zie tabel 19). De families 4 en 5 zijn niet in tabel 19 opgenomen, omdat er te weinig patiënten met het syndroom in voorkomen namelijk respectievelijk 1 en 2 patiënten.

Uit tabel 19 blijkt dat significantie weliswaar niet aangetoond kan worden, maar dat er toch belangrijke verschillen tussen de families lijken te bestaan in de frequentie van voorkomen van doofheid als onderdeel van het syndroom.

TABEL 19. Penetrantie van doofheid bij de families met het syndroom in Nederland

Familie	patiënten mèt doofheid	patiënten zónder doofheid	totaal aantal patiënten
1 (v.M.)	5	3	8
2 (K.)	2	11	13
3 (H.)	3	7	10
Totaal	10	21	31
$X^2 = 5,07 \quad df = 2 \quad p > 0,05$			

Het bovenstaande heeft misschien voor de erfelijkheidsadvisering grote betekenis: de kans op doofheid bij kinderen van één ouder met het syndroom van Waardenburg lijkt groter dan gemiddeld als veel lijdens aan het syndroom in één familie doof zijn en lijkt kleiner als er weinig doofheid als onderdeel van het syndroom in de familie voorkomt.

Opvallend is dat de penetrantie van de kenmerken dystopia canthorum, hoge neusrug en doorlopende wenkbrauwen bij de 31 patiënten uit de families 1, 2 en 3 100% bedraagt en 0% bij de 3 patiënten uit de families 4 en 5.

Bij de 31 patiënten uit de families 1, 2 en 3 mèt dystopia canthorum komen significant meer hoge neusruggen en doorlopende wenkbrauwen voor dan bij de 3 patiënten uit de families 4 en 5 ($p = 0,00033$).

De laatste 3 patiënten hebben alleen pigmentafwijkingen van de ogen, soms in combinatie met doofheid.

10.2 Expressie van de kenmerken van het syndroom

DYSTOPIA CANTHORUM

Bij alle nog levende 26 patiënten van de families 1, 2 en 3 bleek de afstand tussen de binnenooghoeken groter te zijn dan de normale waarden zoals weergegeven in de curves volgens Jöhr uit 1951 (zie fig. 3). Bij 4 patiënten, namelijk III 2 en IV 2 van familie 1, IV 8 van familie 2 en III 1 van familie 3, bleken óók de afstanden tussen de pupillen én de buitenooghoeken groter te zijn dan de normale waarden voor die afstanden uit fig. 3. De bovengenoemde patiënten hebben dus niet alleen dystopia canthorum (wat ook uit de naar lateraal verplaatste traanpunten blijkt), maar ook hypertelorisme.

HOGЕ, BREDE NEUSRUG

Alle 26 patiënten mèt dystopia canthorum hadden ook een hoge neusrug met een bijna grieks profiel. Bij velen was de neusrug niet alleen hoog, maar ook breed. De brede neusrug viel vooral bij de 10 nog levende patiënten uit familie 2 op (zie ook fig. 8).

DOORLOPENDE WENKBRAUWBOGEN

Alle patiënten met het syndroom van Waardenburg die dystopia canthorum hadden, toonden ook doorlopende wenkbrauwboegen. Bij sommigen viel het kenmerk

meer op dan bij anderen, vooral omdat vele vrouwen de wenkbrauwbeharing epi-leerden. Maar zelfs bij de jonge kinderen was er een sterkere wenkbrauwbeha-ring, vooral mediaal, waarneembaar dan bij kinderen van dezelfde leeftijd zonder het syndroom uit dezelfde families.

PIGMENTAFWIJINGEN VAN DE OGEN

Twintig (59%) van de 34 patiënten met het syndroom hadden pigmentafwijkingen van de ogen. Drie van hen waren overleden en 2 van hen (V 4 en V 5 van familie 3) waren te jong voor een uitgebreid oogheelkundig onderzoek, zodat uiteindelijk 15 patiënten met pigmentafwijkingen van de ogen uitgebreid oogheelkundig onder-zocht konden worden.

Pigmentafwijkingen van de iris

De pigmentafwijkingen van de irides waren de volgende:

- De irides hebben een volkomen verschillende kleur aan beide zijden (heterochromia totalis) bij 6 patiënten.
- De irides hebben een gedeeltelijk verschillende kleur aan één of beide zijden (iris bicolor of heterochromia partialis) bij 6 patiënten.
- De irides zijn aan beide zijden helder blauw bij 3 patiënten.

Hypoplasie van het irisstroma

Alle 15 patiënten met pigmentafwijkingen van de ogen bleken hypoplasie van het irisstroma te hebben van die delen van de iris, die blauw waren.

Diafanie van de irissen

Bij 6 (40%) van de 15 patiënten met pigmentafwijkingen van de ogen bleek diafanie aantoonbaar te zijn, vooral in de periferie van de iris.

Pigmentafwijkingen van de fundus

Van de 15 patiënten met pigmentafwijkingen van de iris bleken 10 (67%) ook pigmentafwijkingen van de fundus te hebben.

De pigmentafwijkingen van de fundus bestonden uit een tekort aan pigment in de retina. In kleurenplaat 1 aan de onderzijde is het verschil tussen de normaal gepigmenteerde fundus links en de minder gepigmenteerde fundus rechts fraai te zien (patiënte V 3 van familie 1).

Eén patiëntje (IV 1 van familie 4) had een fundus, die bestond uit gedeelten die normaal gepigmenteerd waren en delen die minder gepigmenteerd waren.

Het gelijktijdig voorkomen van pigmentafwijkingen van iris en fundus bij vele patiënten met het syndroom van Waardenburg is een opmerkelijk feit, omdat het pigment van de retina en het irisachterblad van ectodermale oorsprong is en dat van het irisvoorblad van mesodermale oorsprong.

PIGMENTAFWIJKINGEN VAN DE HAREN

Vijftien (44%) van de 34 patiënten met het syndroom van Waardenburg hadden pigmentafwijkingen van de haren. Zij konden allen onderzocht worden.

Acht van hen hadden een witte haarlok midden-vóór op het hoofd of hadden die in de jeugd gehad. De haarlok bestond bij hen meestal uit enkele witte haren. Alleen bij IV 1 van familie 3 en bij V 6 van familie 1 was een vrij brede strook wit haar, midden-vóór op het hoofd zichtbaar. Zeven patiënten waren vroeg grijs geworden (vóór hun dertigste jaar).

PIGMENTAFWIJKINGEN VAN DE HUID (LEUKISME)

Zeven (21%) van de 34 patiënten met het syndroom van Waardenburg bleken bij onderzoek leukisme (partiële albinisme) van de huid te hebben. Bij de 5 patiënten van familie 1, is het familiare karakter van het leukisme opvallend. Zij hadden allen leukisme op de rechter onderarm en 2 tévens op de linker onderarm (zie ook kleurenplaat 2 onder-links).

SLECHTHORENDHEID

Slechthorendheid kwam bij twaalf (35%) van de 34 patiënten met het syndroom van Waardenburg voor; 6 waren slechthorend aan beide zijden en 6 aan één zijde. Eén patiënt (IV 1 van familie 1) met ernstige slechthorendheid aan beide zijden was overleden. Vijf patiënten met slechthorendheid aan beide zijden konden onderzocht worden, evenals 6 met slechthorendheid aan één zijde.

Bij deze 11 patiënten met slechthorendheid als onderdeel van het syndroom van Waardenburg konden 4 verschillende soorten slechthorendheid aangetoond worden. In fig. 12 zijn de audiogrammen van de 4 typen slechthorendheid weergegeven.

Deze zijn, in afnemende mate van ernst:

Type 1. *(Sub)totale doofheid aan beide zijden* (3 patiënten). Twee patiënten (III 10 en IV 13 van familie 2) met dit type gehoorsverlies hebben beiden aan de linker kant een zéér geringe gehoorrest alléén in het lage tonen gebied. Eén patiëntje (V 2 van familie 3) heeft aan beide zijden geringe gehoorresten.

Type II. *Ernstige perceptieslechthorendheid aan beide zijden* (2 patiënten). De enige 2 patiënten met slechthorendheid van de families zónder dystopia canthorum (IV 1 van de familie 4 en V 3 van familie 5) hebben beiden in het hele frequentiegebied aantoonbare gehoorresten en een komvormig verloop van het perceptieverlies.

Type III. *(Sub)totale doofheid aan één zijde* (5 patiënten). Vier patiënten (III 2, V 1, V 3 en V 6 van familie 1) hebben een Bárány doof oor. Eén patiënt heeft enige gehoorresten in de lage tonen (IV 4 van familie 3).

Type IV. *Matige perceptieslechthorendheid aan één zijde*, vooral in de lage tonen (1 patiënt). In fig. 12 is alleen het Békésy audiogram van het slechthorende oor van de enige patiënt met dit type gehoorsverlies weergegeven (patiënt IV 3 van familie 3).

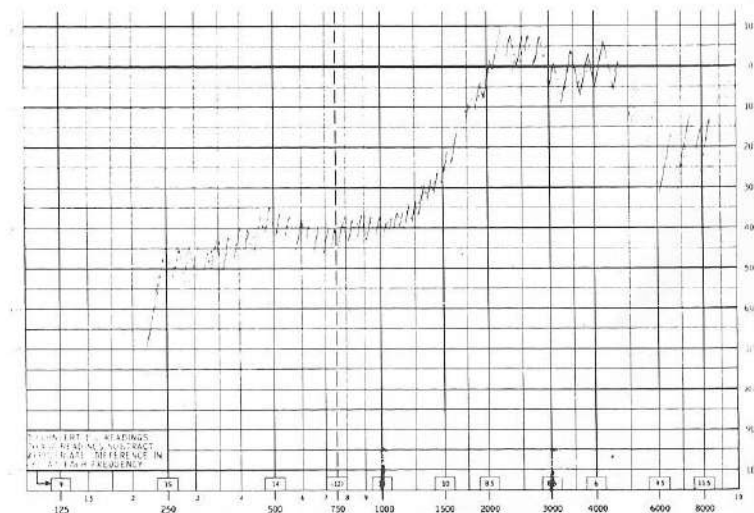
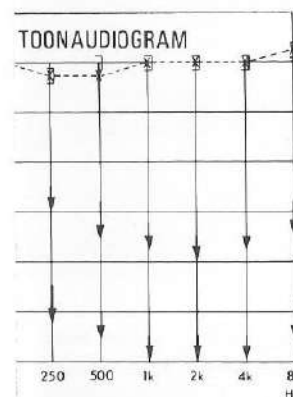
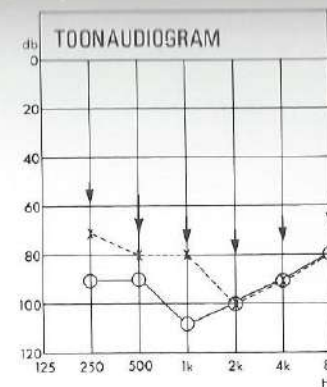
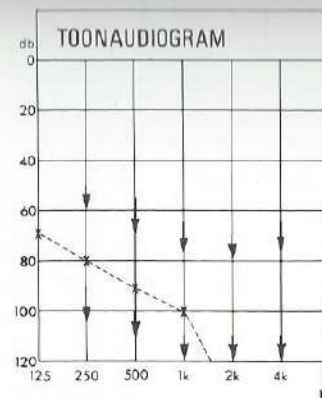


Fig. 12. De 4 typen gehoorsverlies bij het syndroom van Waardenburg:

Boven-links: Type I. (Sub)totale doofheid aan beide zijden (de proband, IV 13, van familie 2).

Boven rechts: Type II. Ernstige perceptieslechthorendheid aan beide zijden (de proband, IV 1, van familie 4).

Onder links: Type III. (Sub)totale doofheid aan één zijde (de proband, V 3, van familie 1).

Onder rechts: Type IV. Matige perceptieslechthorendheid aan één zijde. Het Békésy audiogram van alléén het linker oor van de patiënt is hier weergegeven (IV 3 van familie 3).

Beschouwing. Fisch beschreef in 1959 al 2 van de bovengenoemde 4 typen gehoorsverlies. (Sub)totale doofheid aan beide zijden met wellicht enige gehoorresten in de lage tonen noemde hij 'slechthorendheid type I' van het syndroom van Waardenburg. Matig perceptieverlies aan één zijde, door mij type IV genoemd, werd door Fisch als 'slechthorendheid type II' omschreven. Ernstig gehoorsverlies met een komvormig verloop van de gehoorresten in het hele frequentiegebied beschreef hij niet, maar hij heeft wél een dergelijk audiogram in zijn artikel afgebeeld. Een Bárány doof oor aan één zijde met een goedgehoord oor aan de andere zijde kwam

volgens *Fisch* zelden voor (in zijn serie van 35 patiënten met slechthorendheid als onderdeel van het syndroom bij slechts één patiënt). Bij 5 van de 11 door mij onderzochte patiënten bleek dit type gehoorsverlies voor te komen.

Het door mij gemaakte onderscheid in enerzijds (sub)totale doofheid aan beide zijden, met soms enige gehoorresten alléén in de lage tonen (mijn type I en volgens *Fisch* ook type I) en anderzijds in een minder ernstig komvormig perceptieverlies met gehoorresten in het hele frequentiegebied (mijn type II en volgens *Fisch* géén apart type) lijkt mij zinvol, omdat het voor de revalidatie van de slechthorende patiënt consequenties heeft. Een patiëntje met gehoorsverlies volgens mijn type II kan naar een school voor slechthorenden, terwijl een patiëntje met type I daarentegen alleen op een dovenschol onderwijst kan volgen.

Daar (sub)totale doofheid aan één oor met een goedgehoord oor aan de andere zijde vaker blijkt voor te komen dan *Fisch* dacht, lijkt het zinvol, deze vorm van gehoorsverlies bij het syndroom van Waardenburg als een apart type (type III) te beschouwen en te onderscheiden van het matige perceptieverlies aan één zijde, dat door mij type IV en door *Fisch* type II genoemd werd.

Van alle 27 patiënten met het syndroom die in het Wilhelmina Gasthuis onderzocht zijn, is tevens een continu toondrempel audiogram gemaakt, om eventuele 'dips' in de middenfrequenties aan te tonen. Bij géén van de patiënten werd een dergelijke 'dip' gevonden.

VESTIBULAIRE AFWIJKINGEN

Bij 25 patiënten met het syndroom van Waardenburg werd een uitgebreid vestibulair onderzoek verricht met behulp van elektronystagmografie.

Van de 29 nog levende patiënten met het syndroom in de families 1 tot en met 5 werden 4 patiënten niet of slechts gedeeltelijk vestibulair onderzocht. In verband met hun jeugdige leeftijd werden 2 patiëntjes (V 4 en V 5 van familie 3) helemaal niet vestibulair onderzocht en één patiëntje (V 2 van familie 3) slechts gedeeltelijk met behulp van de torsieschommelproof. Eén andere patiënt (IV 11 van familie 2) werd slechts gedeeltelijk vestibulair onderzocht, omdat hij een otitis media chronica duplex had, zodat calorisch onderzoek niet kwantitatief verricht kon worden.

Tien patiënten waren slechthorend van de 25 patiënten met het syndroom die vestibulair onderzocht werden. Vier van hen waren ernstig slechthorend aan beide zijden en 6 aan één zijde.

In tabel 20 worden de vestibulaire bevindingen van de 25 patiënten weergegeven, zowel bij de 10 patiënten met slechthorendheid aan één of beide oren als bij de 15 patiënten zonder slechthorendheid.

Spontane nystagmus, fixatienystagmus en blikrichtingsnystagmus

Een pathologische spontane nystagmus werd bij géén van de 25 patiënten met het syndroom van Waardenburg gevonden (zie fig. 13 A), evenmin als een fixatie- of een blikrichtingsnystagmus.

Positienystagmus

Bij 4 (40%) van de 10 patiënten met slechthorendheid als onderdeel van het syn-

droom van Waardenburg werd een pathologische positienystagmus gevonden, die groter was dan 5° per seconde (zie fig. 13 B). Van de 15 patiënten zonder slechthorendheid hadden 2 (13%) een pathologische positienystagmus.

TABEL 20. Bevindingen bij vestibulair (ENG) onderzoek van 25 patiënten met het syndroom van Waardenburg, van wie 4 met slechthorendheid aan beide zijden en 6 aan één zijde*

	bevindingen bij 10 patiënten met slechthorendheid		bevindingen bij 15 patiënten zonder slechthorendheid	
	aantal	%	aantal	%
Spontane nystagmus ($> 5^\circ/\text{sec}$)	—	0	—	0
Positienystagmus ($> 5^\circ/\text{sec}$)	4	40	2	13
Slingerproef (gestoord)	4	40	10	67
Fixatienystagmus	—	0	—	0
Blikrichtingsnystagmus	—	0	—	0
Optokinetische nystagmus (gestoord)	—	0	2	13
Torsieschommelproof ($> 25\%$ richtingsvoorkeur)	4	40	2	13
Calorische proef ($> 30\%$ verminder prikkelbaar óf onprikkelbaar)	5	50	—	0

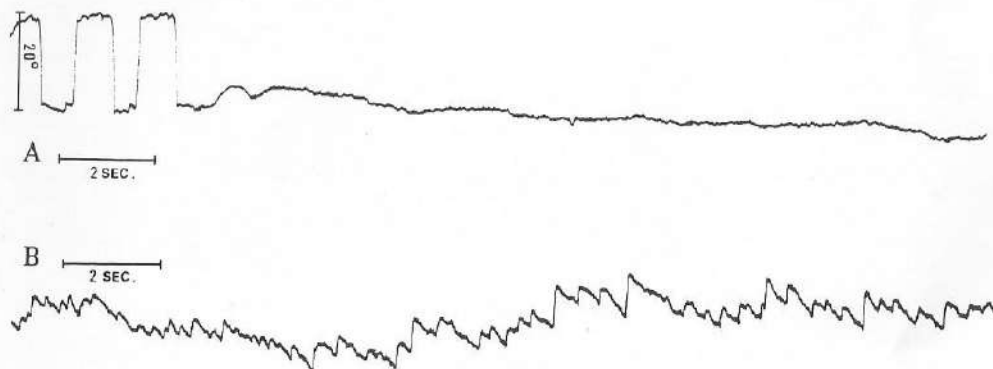
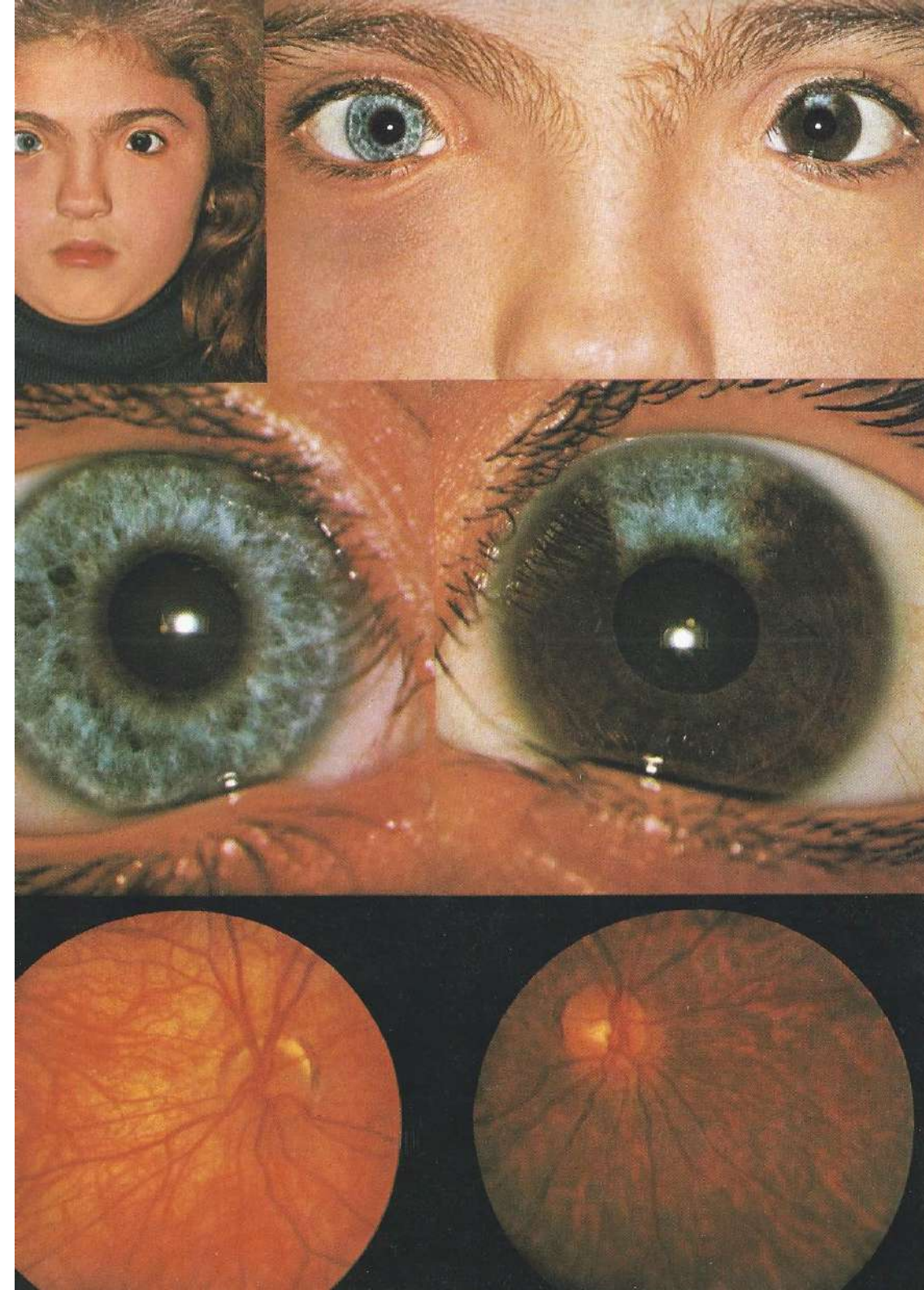


Fig. 13 A. IJking gevolgd door normale oogbewegingen zonder enig teken van nystagmus; de uitslag bij de ijking komt overeen met een oogbeweging van 20° (patiënt V 1 van familie 5).
Fig. 13 B. Positienystagmus naar rechts, in linker zijligging (patiënt III 2 van familie 1).

* Het — teken in de tabel geeft aan dat het onderzoek wél gedaan is, maar dat géén pathologie gevonden is.



Optokinetische nystagmus

Een asymmetrie in de optokinetische nystagmus werd bij 2 (13%) van de 15 patiënten zonder slechthorendheid aangetroffen. Zoals in hoofdstuk 8 al uiteengezet is, duidt dit op centrale stoornissen van de kant waarin het optokinetische systeem betrokken is.

Slingerproef

Zoals in hoofdstuk 8 al uiteengezet is, is de slingerproef gestoord bij centrale aandoeningen, zoals intoxicaties en laesies van hersenstam en grote hersenen. Het is daarom opvallend dat bij zoveel patiënten met het syndroom van Waardenburg de slingerproef gestoord is, namelijk bij 4 (40%) van de 10 patiënten met slechthorendheid en 10 (67%) van de 15 patiënten zonder slechthorendheid (zie fig. 14). Een verklaring hiervoor hebben wij niet gevonden.

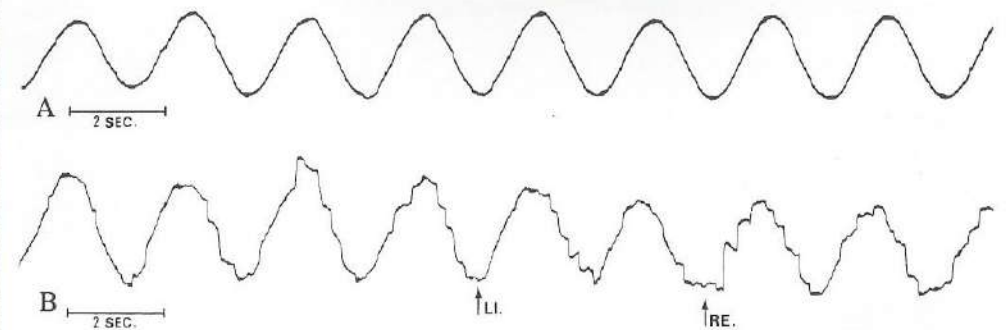


Fig. 14 A. Normale oogbewegingen opgewekt bij de slingerproef (patiënte IV 2 van familie 1).

Fig. 14 B. Gesaccadeerde oogbewegingen bij de slingerproef, eerst met beide ogen, dan alleen bij kijken met het linker oog en vervolgens bij kijken met het rechter oog (patiënt IV 10 van familie 2).

KLEURENPLAAT 1: Een patiënte met alle kenmerken van het syndroom van Waardenburg (V 3 van familie 1 uit Nederland), waaronder de opvallende combinatie van doofheid aan de rechterzijde en een gedepigmenteerde (blauwe) iris aan dezelfde zijde.

Boven-links: Het gelaat van de patiënte is karakteristiek voor het syndroom.

Boven-rechts: Dystopia canthorum (nauwe binnenooghoeken), doorlopende wenkbrauwbogen en heterochromie van de ogen.

Midden-links: De rechter iris is in zijn geheel gedepigmenteerd (blauw) en toont hypoplasie van het irisstroma.

Midden-rechts: Iris bicolor van het linker oog.

Onder links: De fundus van het rechter oog is blond (te weinig gepigmenteerd).

Onder rechts: De fundus van het linker oog is normaal gepigmenteerd.

Torsieschommelproof

Bij de torsieschommelproof blijkt bij 4 van de 10 (40%) slechthorende patiënten en 2 (13%) van de 15 goedhorende patiënten een richtingsvoorkeur van de nystagmus te bestaan. De 4 patiënten met slechthorendheid hebben een richtingsvoorkeur van de rotatie nystagmus naar de zijde van het oor, waarmee zij het slechtst horen. Twee patiënten (III 10 en IV 13 van familie 2) zijn (sub)totaal doof aan beide oren (type I), maar hebben enige gehoorresten in het linker oor. Bij hen blijkt alleen een rotatie nystagmus naar rechts op te treden.

De 2 andere slechthorende patiënten zijn beiden slechthorend aan één zijde (patiënt III 2 van familie 1 heeft een slechthorendheid type III en patiënt IV 3 van familie 3 heeft een slechthorendheid type IV). Zij hebben beiden géén afwijkingen bij het calorische onderzoek en een richtingsvoorkeur van de rotatie nystagmus

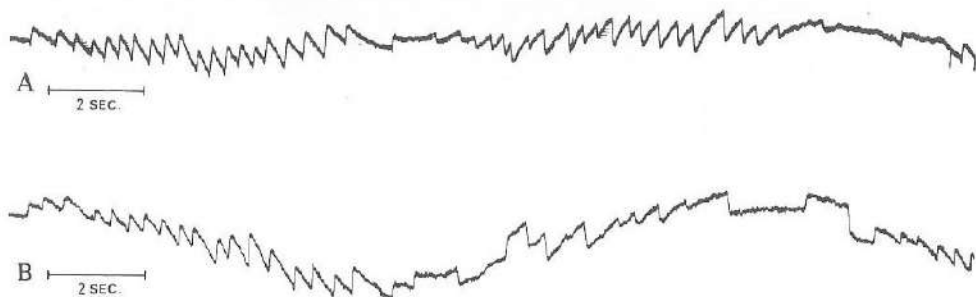


Fig. 15 A. Geen richtingsvoorkeur van de opgewekte nystagmus bij de torsieschommelproof (patiënt IV 1 van familie 3).

Fig. 15 B. Pathologische richtingsvoorkeur naar rechts bij de torsieschommelproof (patiënt III 2 van familie 1).

naar het slechthorende oor (zie fig. 15).

De 2 patiënten zonder slechthorendheid met een richtingsvoorkeur van de nystagmus bij de torsieschommelproof (II 9 van familie 2 en III 1 van familie 3) zijn ouder dan 70 jaar en hebben ook een pathologische positiennystagmus naar dezelfde zijde als waarheen de richtingsvoorkeur van de nystagmus bestaat. Waarschijnlijk wordt bij hen de bestaande positiennystagmus versterkt door de torsieschommelproof.

Calorische proef

Het belangrijkste onderdeel van het vestibulaire onderzoek is de calorische proef, zoals in hoofdstuk 8 beschreven is. Vijf (50%) van de 10 patiënten met slechthorendheid blijken afwijkingen te hebben bij het calorisch onderzoek.

Van de 5 slechthorende patiënten met afwijkingen bij de calorische proef zijn 2 patiënten (III 10 en IV 13 van familie 2) (sub)totaal doof aan beide oren (type I) met slechts aan het linker oor geringe gehoorresten. Met ijswater blijkt bij hen



Fig. 16. Met ijswater in de linker gehoorgang opgewekte nystagmus naar rechts; na draaien op de buik, bij de pijl, slaat de nystagmus om naar links na ongeveer 12 seconden (patiënt IV 13 van familie 2).

alleen het linker labyrint prikkelbaar te zijn (zie fig. 16); het rechter labyrint is on-prikkelbaar. Eén patiënt, V 1 van familie 1, is totaal doof aan één zijde (type III) en heeft een verminderd prikkelbaar labyrint aan dezelfde zijde. Twee patiënten (V 6 van familie 1 en IV 4 van familie 3) zijn (sub)totaal doof aan één zijde (type III) en hebben een verminderd prikkelbaar labyrint aan de andere zijde.

Bij de 15 patiënten zonder slechthorendheid werden geen afwijkingen bij het calorische onderzoek gevonden.

Conclusie. In vergelijking met de percentages vestibulaire afwijkingen bij verschillende andere vormen van doofheid van 20-40% uit de literatuur (zie hoofdstuk 4.7), komen er bij de 10 slechthorende patiënten met het syndroom van Waardenburg niet significant meer afwijkingen bij het calorische onderzoek voor (50%).

RÖNTGENONDERZOEK

Het tomografische onderzoek van cochlea en labyrint werd bij 24 patiënten met het syndroom van Waardenburg verricht, van wie 3 ernstig slechthorend aan beide oren waren en 6 aan één oor. Bij géén van de 9 patiënten met in totaal 12 oren met ernstige slechthorendheid konden afwijkingen aangetoond worden, evenmin als bij de 15 patiënten zonder slechthorendheid (zie fig. 17 en 18). Bij alle 24 patiënten bleken de benige begrenzing en het lumen van de windingen van de cochlea volledig normaal te zijn. Ook de benige begrenzing en het lumen van de 3 canales semi-circulares en het vestibulum van het labyrint waren volkomen normaal.

Conclusie. De afwijkingen bij het tomografische onderzoek van de cochlea en labyrint, zoals die in de literatuur (zie hoofdstuk 4.8) bij 8 van de 12 patiënten met slechthorendheid als onderdeel van het syndroom van Waardenburg zijn beschreven, konden door ons niet bevestigd worden.

ANDERE CONGENITALE AFWIJKINGEN

Polythelie bleek bij 2 patiënten (V 1 en V 3 van familie 1) voor te komen. Beiden hadden één bijtepel onder de rechter borst. De anomalie is niet bij patiënten met het syndroom van Waardenburg in de literatuur beschreven. Er lijkt geen verband te bestaan tussen polythelie en het syndroom van Waardenburg.

Kyfoscoliose werd bij 2 patiënten (IV 2 en V 6 van familie 1) aangetroffen. In de literatuur wordt deze aandoening ook bij patiënten met het syndroom beschreven.

Een *hoog palatum* werd alleen bij patiënt V 6 van familie 1 aangetroffen. Ook deze aandoening wordt veelvuldig beschreven bij patiënten met het syndroom.

Strabismus convergens kwam bij 3 van de 26 oogheelkundig onderzochte patiënten met het syndroom voor. Bovendien waren 2 andere patiënten in de jeugd wegens

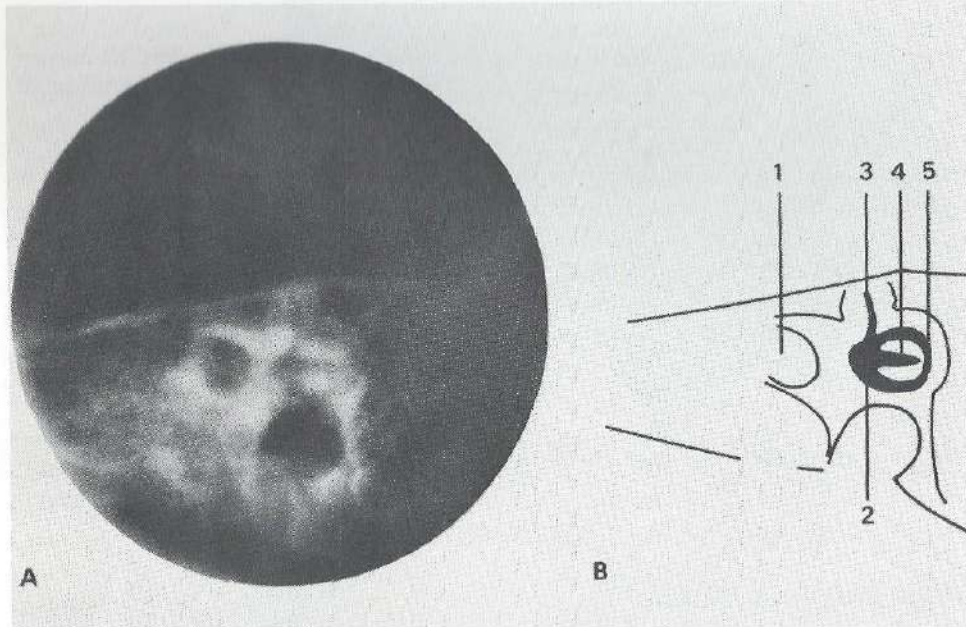


Fig. 17. Een tomografische afbeelding in Stenvers projectie van het rechter rotsbeen laat een volkomen normaal beeld zien van de halfcirkelvormige kanalen en het vestibulum bij een patiënte met doofheid en een verminderd prikkelbaar labyrint aan die kant (patiënte V 1 van familie 1).

B is een schematische voorstelling van A:

1. meatus acusticus internus
2. vestibulum
3. canalis semicircularis anterior
4. canalis semicircularis lateralis
5. canalis semicircularis posterior.

strabismus geopereerd. In totaal hadden 5 van de 26 patiënten (19%) strabismus of waren daarvoor behandeld.

Volgens *Duke-Elder (1973)* wordt het voorkomen van strabismus in wisselende percentages opgegeven, namelijk van 1-7%. Gemiddeld komt strabismus bij 4-5% der kinderen en volwassenen voor. Strabismus convergens komt 4 maal zo vaak voor als strabismus divergens.

De 26 door ons onderzochte patiënten blijken in een wat groter aantal der gevallen (19%) strabismus te hebben dan de opgave volgens de literatuur (1-7%). Mis-

schien bestaat er een verband tussen strabismus en het syndroom van Waardenburg.

BIJZONDERHEDEN

In familie 2 bleken 2 patiënten met het syndroom (II 9 en III 8) een arcus lipoides te hebben. Bij niemand der andere familieleden mét of zónder het syndroom bleek een dergelijke arcus voor te komen. Een arcus lipoides ontstaat door afzetting van vet-achtige stoffen in het perifere deel van de cornea.

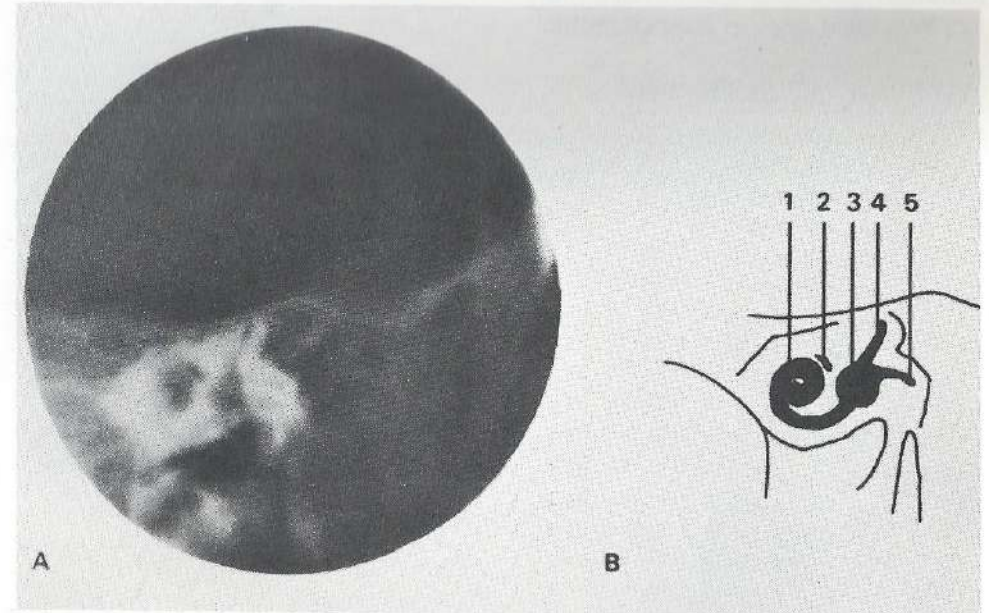


Fig. 18. Een tomografische doorsnede in Stenvers projectie door het rechter rotsbeen van een patiënt met doofheid en een onprikkelbaar labyrint aan die zijde laat een volkomen normaal beeld zien van de benige structuren van de cochlea en een deel van het labyrint (patiënt IV 13 van familie 2).

B is een schematische voorstelling van A:

1. cochlea
2. canalis facialis
3. vestibulum
4. canalis semicircularis anterior
5. canalis semicircularis lateralis.

Amer e.a. (1974) hebben 6 patiënten uit één familie met het syndroom van Waardenburg beschreven, die tevens *hyperbetalipoproteïnemie* hadden. Omdat de aandoening ook autosomaal dominant erfelijk is, evenals het syndroom van Waardenburg, menen zij dat beide aandoeningen uitingen kunnen zijn van één enkele gen mutatie.

Een *entropion* van de onderoogleden van de beide ogen werd gevonden bij één patiënt (de 74-jarige III 1 van familie 3). Misschien is dit het gevolg van de dystopia

canthorum. Door de toegenomen lengte van de traankanalen en de abnormale plaatsing van de traanpunten bij dystopia canthorum hebben veel patiënten met het syndroom klachten over tranende ogen. De slechte traanafvoer is een bevorderende factor voor het ontstaan van een conjunctivitis. Een reciverende conjunctivitis kan een entropion geven.

Een *seniel katarakt* kwam bij 3 patiënten met het syndroom voor. Zij waren allen ouder dan 65 jaar. Daar bij 80% der patiënten boven de 60 jaar een lenstroebeling (katarakt) gevonden wordt (*Duke-Elder 1973*), lijkt een verband met het syndroom van Waardenburg niet waarschijnlijk.

WIJZE VAN OVERERVING

Het onderzoek van de 5 families bevestigt het autosomaal dominante erfelijkheidspatroon van het syndroom van Waardenburg.

DEEL III

32 PATIËNTEN IN KENIA

MATERIAAL EN METHODEN

Materiaal

In het najaar van 1974 heb ik in Kenia (Oost-Afrika) een onderzoek naar het syndroom van Waardenburg bij het negroïde ras verricht.

Het onderzoek werd juist in Kenia verricht omdat ik in 1972 enige tijd in de dovenschool van Nyangoma gewerkt had en daar enige leerlingen met blauwe ogen, doofheid en andere kenmerken van het syndroom had aangetroffen (*Hageman 1974*).

Het onderzoek bestond uit het bezoeken van de dovenscholen van Kenia en het onderzoeken van de leerlingen op tekenen van het syndroom van Waardenburg. Bovendien werden de familieleden van de leerlingen met het syndroom zo veel mogelijk opgespoord en onderzocht.

Van de 19 dovenscholen in Kenia werden er 16 bezocht. In fig. 19 zijn de plaatsen, waar de dovenscholen gevestigd zijn, in de kaart aangegeven. Drie dovenscholen in North Kinangop, Kitui en Hola met samen ongeveer 65 leerlingen konden niet bezocht worden omdat de wegen onberijdbaar waren. In de 16 dovenscholen die wél bezocht werden, werden 724 leerlingen onderzocht. Bij 11 van hen werden tekenen van het syndroom van Waardenburg aangetroffen. Een twaalfde patiëntje werd mij beschreven door een onderwijzeres van een dovenschool, maar was tijdens het onderzoek níet op school aanwezig. De 12 leerlingen behoorden tot 10 families. Van 10 leerlingen konden de 8 families, waartoe zij behoorden, in de 'bush' opgespoord en onderzocht worden. In deze 8 families bleken 30 familieleden tekenen van het syndroom te hebben. Twintig van hen werden onderzocht en over de 10 anderen werden inlichtingen verkregen. Van de 11e leerling van de dovenscholen, de 31ste patiënt uit de gehele patiëntengroep, konden geen gegevens over de familie verkregen worden. Over de 12e leerling van de dovenscholen, die de 32ste patiënt van de patiëntengroep is, konden alleen informaties verkregen worden.

Voor de berekening van de frequentie van het syndroom in Kenia zal uitgegaan worden van de 12 leerlingen van de dovenscholen met tekenen van het syndroom op een totaal aantal leerlingen van 724 (1,7%).

Om een inzicht te krijgen in de penetrantie en de expressie van de kenmerken van het syndroom bij het negroïde ras, zal gebruik gemaakt worden van de gegevens van de 30 patiënten met het syndroom die behoren tot de 8 families die onderzocht werden.

Bovendien werden bij 168 gezonde kinderen en volwassenen van het negroïde ras de afstanden tussen de binnenooghoeken, pupillen en buitenooghoeken gemeten met de bedoeling de normale waarden voor die afstanden vast te stellen.

Alle 168 personen bij wie de afstanden gemeten werden, behoorden tot de Luo stam, die tot de groep der Nilotische stammen behoort. De Luo-stam is de op 2 na grootste stam van geheel Oost-Afrika en woont aan de oostelijke zijde van het Victoria Meer.

De afstanden tussen de ogen werden bij 48 volwassenen gemeten, namelijk 24 vrouwen en 24 mannen, en bij 120 kinderen.

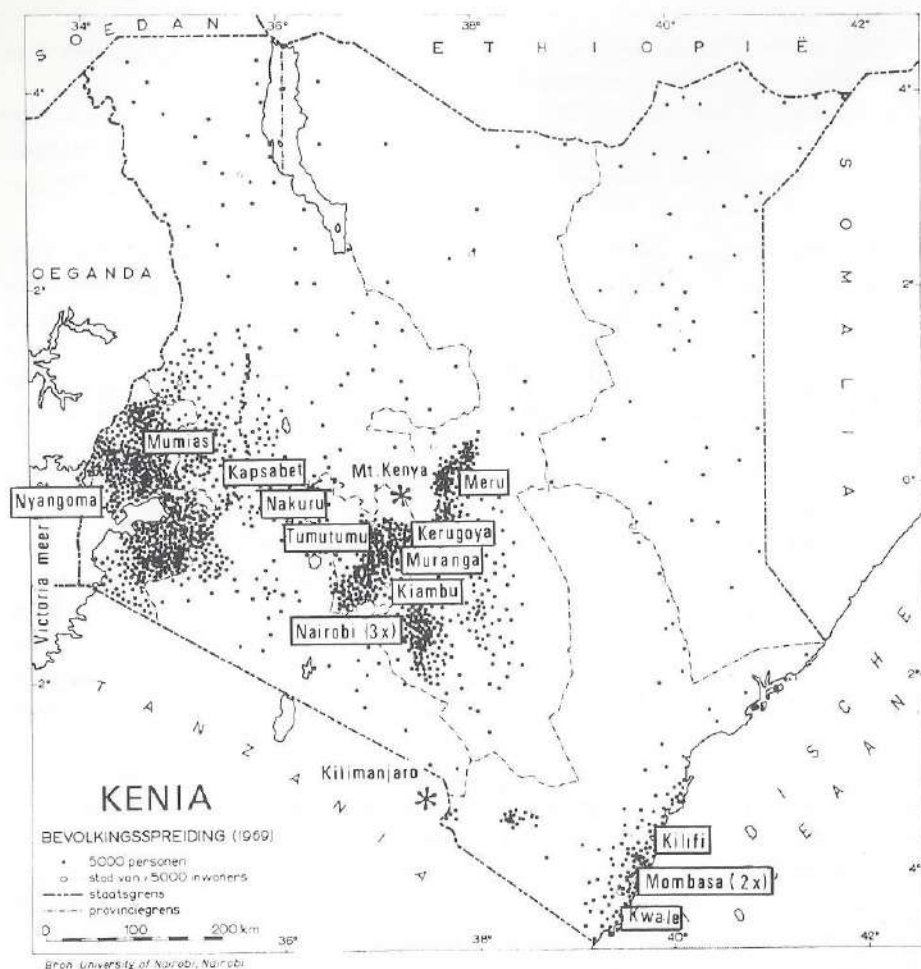


Fig. 19. In de 13 plaatsen in Kenia die in de kaart omlijnd zijn, werden 16 dovenscholen bezocht. Bij 12 (1,7%) van de 724 leerlingen van de dovenscholen werd het syndroom van Waardenburg aangetroffen. Tevens is in de kaart de bevolkingsspreiding in Kenia weergegeven.

Methoden

Het onderzoek van de patiënten in Kenia geschiedde zo veel mogelijk op dezelfde wijze als dat in Nederland.

Het onderzoek, dat in Nederland wel plaats vond, maar in Kenia technisch niet uitvoerbaar was, was het volgende: tomografisch onderzoek van de binnenoren, visusonderzoek, onderzoek naar diafanie van de iris, uitgebreid audiometrisch onderzoek en vestibulair onderzoek met behulp van electronystagmografie.

De patiënten konden niet, zoals in Nederland, naar een ziekenhuis komen voor het onderzoek. De leerlingen van de dovenscholen werden in de dovenscholen onderzocht en hun familieleden in hun hutjes in de 'bush' (zie fig. 20).

Het eenvoudige audiometrische onderzoek bestond uit het maken van een



Fig. 20. Het onderzoek van de familieleden van de leerlingen van de dovenscholen met het syndroom van Waardenburg vond bij hen thuis in primitieve omstandigheden plaats. Op de afbeelding wordt de afstand tussen de binnenooghoecken met behulp van een schuifpasser gemeten.

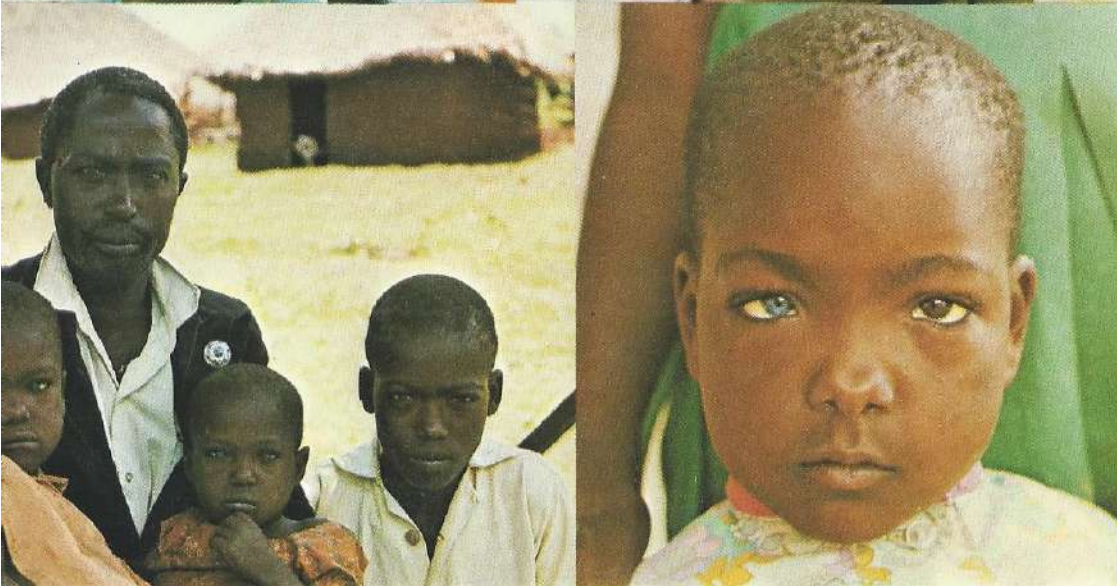
toondrempel audiogram met lucht- en beengeleiding en maskering en werd verricht met de eenvoudige audiometers van de dovenscholen.

Het vestibulaire onderzoek bestond uit de proef van Romberg, de loop- en de wijsproeven. Een indruk van eventuele spontane en positienystagmus werd verkregen door in verschillende houdingen de oogbewegingen te bestuderen bij de patiënt, die de ogen open en de bril van Frenzel op heeft. Het calorisch onderzoek kon



alleen op de dovenscholen uitgevoerd worden, zodat slechts weinig patiënten calorisch onderzocht werden. Het calorisch onderzoek werd op dezelfde wijze als in Nederland uitgevoerd, maar zonder elektronystagmografie.

Het oogheelkundige onderzoek werd verricht door de iris en de fundus met een oogspiegel te bestuderen.



KLEURENPLAAT 2: Alle afgebeelde patiënten, op één na, zijn doof, evenals de kat. De patiënten op de bovenste 4 foto's werden in Kenia aangetroffen.

Boven-links: Een negroïde patiënt met alle kenmerken van het syndroom van Waardenburg, waaronder een opvallend witte haarlok (III 8 van familie 1).

Boven-rechts: Een negroïde patiënt met alléén blauwe ogen in combinatie met doofheid (II 3 van familie 5).

Midden-links: De vader (IV 2 van familie 2) heeft het syndroom zonder doofheid en de 3 kinderen hebben het syndroom mét doofheid.

Midden-rechts: Opvallend nauwe binnenooghoeken (dystopia canthorum) en verschillend gekleurde ogen bij een negroïde patiënte met het syndroom (II 2 van familie 4).

Onder-links: Leukisme (partiël albinisme) van de huid als onderdeel van het syndroom (V 6 van familie 1 in Nederland).

Onder-rechts: Verschildend gekleurde ogen en een witte vacht bij een kat die doof is.

BESCHRIJVING VAN 32 PATIËNTEN MET HET SYNDROOM IN KENIA

Normale waarden voor afstanden tussen de ogen

De afstanden tussen binnenooghoeken, pupillen en buitenooghoeken die ik bij 168 Luo's bepaald heb, zijn in tabel 21 weergegeven. De gemiddelde waarden zijn in de tabel opgenomen, evenals de boven- en ondergrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval voor een enkele waarneming en de standaarddeviatie.

Omdat de kinderen in Kenia, bij wie ik die afstanden gemeten heb, slechts een vaag idee hadden van hun juiste leeftijd, werden bij het samenstellen van de tabel de kinderen na hun 0e jaar in leeftijdsgroepen van 2 jaar ingedeeld. De 120 kinderen werden op deze wijze in 10 leeftijdsgroepen ingedeeld, namelijk een groep van 0 jaar, een groep van 1 en 2 jaar, een groep van 3 en 4 jaar enzovoorts tot een groep van 17 en 18 jaar. De elfde leeftijdsgroep bestond uit 24 vrouwen en de twaalfde uit 24 mannen, in de leeftijd van 19 tot 80 jaar.

TABEL 21. Afstanden tussen binnenooghoeken, pupillen en buitenooghoeken bij 120 kinderen en 48 volwassenen (Luo's), in millimeters

Aantal personen	Leeftijd	Afstand tussen binnenooghoeken			Afstand tussen pupillen			Afstand tussen buitenooghoeken		
		Gemiddeld	Spreiding	Standaarddeviatie	Gemiddeld	Spreiding	Standaarddeviatie	Gemiddeld	Spreiding	Standaarddeviatie
12	0	26	21-31	2,3	45	39-50	2,4	70	63-77	3,1
12	1-2	28	24-32	1,9	49	45-53	1,8	72	68-76	2,0
12	3-4	27	21-33	2,8	50	45-55	2,3	73	67-80	2,9
12	5-6	28	25-32	1,4	52	45-59	3,0	76	68-85	3,7
12	7-8	30	25-35	2,3	56	50-63	3,0	82	74-90	3,6
12	9-10	32	28-36	1,8	58	52-64	2,7	86	78-92	3,0
12	11-12	32	26-37	2,5	58	53-63	2,0	86	79-93	3,2
12	13-14	34	28-39	2,4	62	58-66	1,7	90	83-97	2,9
12	15-16	34	27-39	2,7	62	58-66	1,9	90	81-100	4,1
12	17-18	34	29-38	2,0	63	59-66	1,7	90	81-99	4,0
24 ♀	19-80	34	29-39	2,2	62	58-67	2,0	88	80-97	3,9
24 ♂	19-80	35	29-41	2,9	64	57-70	3,1	91	83-99	3,7

In fig. 21 zijn de kleinste, gemiddelde en grootste afstanden tussen de binnenooghoeken, pupillen en buitenooghoeken bij de verschillende leeftijdsgroepen uit tabel 21 als curves weergegeven. In fig. 21 zijn tevens de curves van de gemiddelde waarden van de afstanden tussen binnenooghoeken en buitenooghoeken van het blanke ras uit fig. 3 uitgezet.

Het blijkt dat bij de meeste leeftijden de afstanden tussen de ogen bij mensen van het negroïde ras wat groter zijn dan bij het blanke ras.

In fig. 21 zijn eveneens de interoculaire afstanden van de 20 patiënten met het syndroom in Kenia aangegeven (zie ook tabel 22).

Bij 9 van de 10 patiënten met het syndroom mét dystopia canthorum is de afstand tussen de binnenooghoeken groter dan de grootste waarde van de normale afstand tussen de binnenooghoeken en bij één patiënt is die afstand gelijk aan die

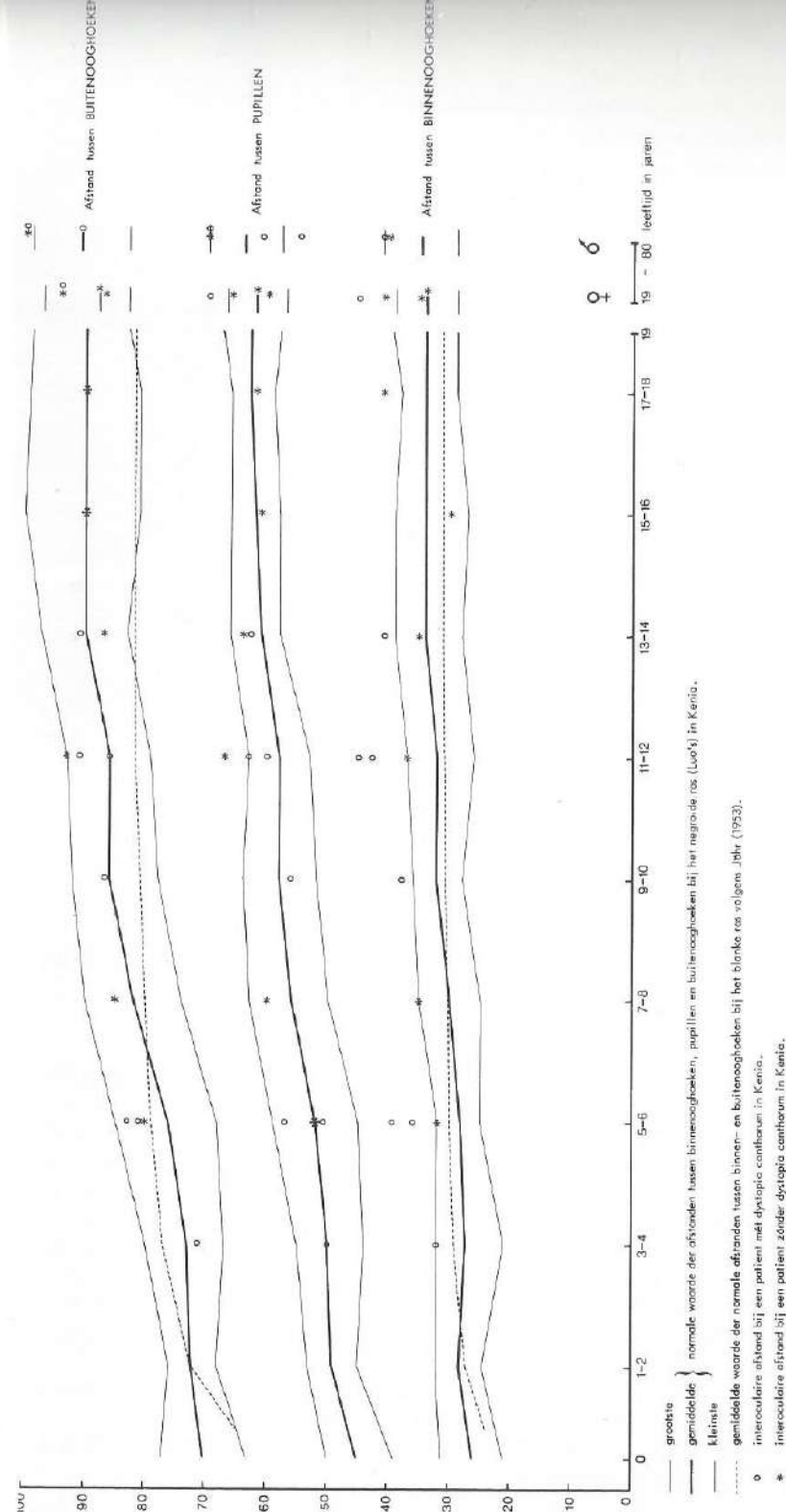


Fig. 21. Curves van de normale waarden van interoculaire afstanden bij het negroïde ras (Luo's) in Kenia, samengesteld met behulp van de getallen uit tabel 21.

Tevens zijn in de figuur de curves van de gemiddelde normale waarden der interoculaire afstanden bij het blanke ras volgens Jöhr (1953) weergegeven (zie ook fig. 3).

De afstanden tussen de ogen bij 20 patiënten met het syndroom in Kenia zijn eveneens in de figuur aangegeven.

waarde. De afstand tussen pupillen en buitenooghoeken is bij het merendeel van de patiënten niet groter dan normaal.

De afstanden tussen de binnenooghoeken zijn bij 8 van de 10 patiënten zonder dystopia canthorum niet groter dan normaal en bij 2 patiënten iets groter. Ook de afstanden tussen de pupillen en de buitenooghoeken zijn bij de meeste patiënten normaal.

32 patiënten in Kenia

In tabel 22 zijn de belangrijkste gegevens weergegeven van de eerste 30 patiënten, die behoren tot de 8 families die onderzocht zijn.

Familie 1 (Fam. N., fig. 22 en fig. 23, kleurenplaat 2 boven-links)

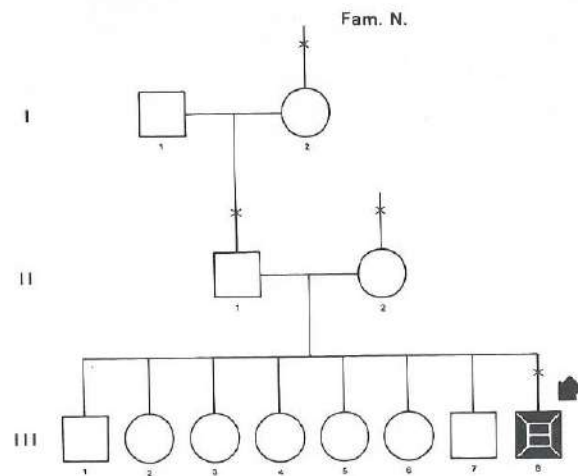


Fig. 22. Familie 1 uit Kenia. De proband, III 8, is wellicht een nieuwe mutant (voor de gebruikte symbolen: zie fig. 5).

III 8, de proband die werd aangetroffen op de dovenschool van Muranga (het vroegere Fort Hall) was een 12-jarige jongen van de Kikuyu stam. Hij had alle kenmerken van het syndroom (zie kleurenplaat 2 boven-links): dystopia canthorum, een hoge neuswortel (zie fig. 23), doorlopende wenkbrauwen, heterochromie van de ogen (de rechter iris was hypoplastisch en blauw en de linker was aan de laterale zijde bruin en aan de mediale zijde blauw), een witte haarlok, die vanaf de geboorte aanwezig was, en doofheid aan beide oren. Bovendien had hij een hoog palatum. Bij het spiegelen van de oogfundus bleek de rechter fundus in zijn geheel erg blond te zijn en de linker fundus eveneens maar vooral aan de mediale zijde, de blauwe zijde van de iris. Bij het calorisch onderzoek werd zelfs met ijswater geen reactie waargenomen. Hij was de laatstgeborene uit een gezin van 8 kinderen. Zijn moeder was 42 jaar bij zijn geboorte.

Niemand van de andere familieleden had tekenen van het syndroom, zoals mij verteld werd en zoals mij bleek bij het onderzoek van de volgende 3 familieleden:

II 1, de vader van de proband, toonde geen tekenen van het syndroom, evenmin als II 2, zijn moeder en evenmin als zijn grootmoeder I 2.

Beschouwing. Het is mogelijk dat de proband een nieuwe mutant is. Zijn moeder was betrekkelijk oud bij zijn geboorte (42 jaar) en hij is de eerste en de enige in de familie, die tekenen van het syndroom heeft.

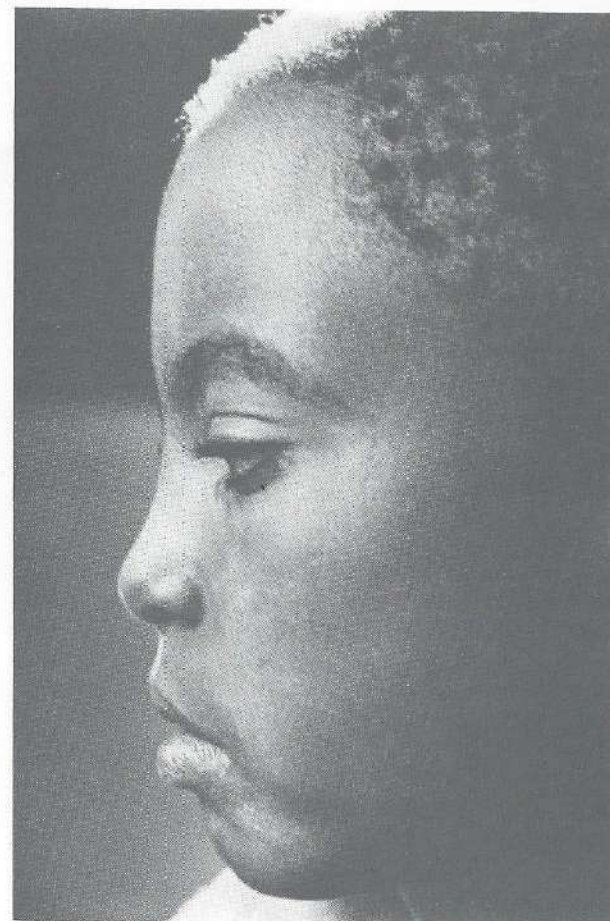


Fig. 23. Een hoge neusrug bij een negroïde patiënt in Kenia, die ook op kleurenplaat 2 boven-links is afgebeeld (patiënt III 8 van familie 1).

Familie 2 (Fam. J., fig. 24, kleurenplaat 2 midden-links)

V 3, de proband werd aangetroffen op de dovenschool van Nyangoma en was een 14-jarige jongen van de Kisii stam. Hij had bijna alle kenmerken van het syndroom van Waardenburg: dystopia canthorum, een hoge neusrug, doorlopende wenkbrauwen, hypoplastische, blauwe irides aan beide zijden met blonde oogfundi en doofheid aan beide zijden. Hij had geen witte haarlok. Bij calorisch onderzoek bleken beide labyrinten goed en even sterk prikkelbaar.

De vader van de proband vertelde dat zijn vader (III 1), zijn grootvader (II 1) en zijn overgrootvader (I 1), die allen overleden waren, dystopia canthorum, een hoge neusrug en doorlopende wenkbrauwen hadden.

IV 2, de vader van de proband, had zelf dystopia canthorum, een hoge neusrug en doorlopende wenkbrauwen. Hij vertelde dat 3 broers en 1 zuster van hem deze kenmerken niet hadden, maar dat 2 andere broers en 2 zusters (IV 1, IV 5, IV 7 en IV 8) wel nauwe binnen-ooghoeken, een hoge neusrug en doorlopende wenkbrauwen hadden en bovendien ook blauwe ogen, behalve 1 zuster (IV 8). Géén van hen kon onderzocht worden.

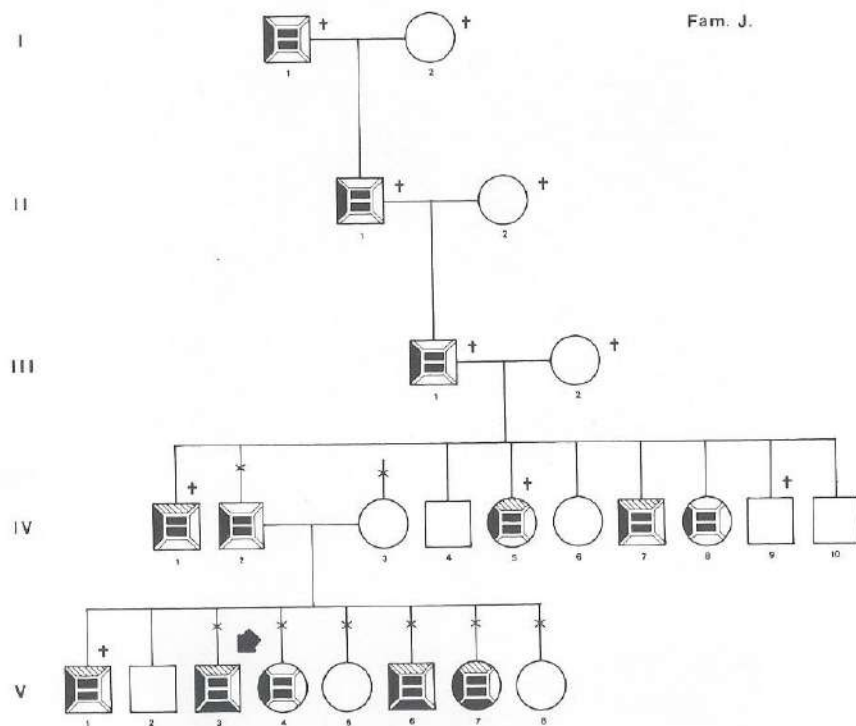


Fig. 24. Familie 2 uit Kenia heeft het syndroom van Waardenburg mét dystopia canthorum (voor de gebruikte symbolen: zie fig. 5).

IV 3, de moeder van de proband, had geen kenmerken van het syndroom.

V 1, een overleden broer van de proband had ook nauwe binnen-ooghoeken, een hoge neusrug, doorlopende wenkbrauwen en blauwe ogen gehad.

V 2, V 5 en V 8 hadden géén kenmerken van het syndroom, zoals mij verteld werd van V 2 en zoals ik zelf constateerde bij V 5 en bij V 8.

V 4, een 10-jarige zuster had dystopia canthorum, een hoge neusrug en doorlopende wenkbrauwbogen.

V 6, een 5-jarige broer had dystopia canthorum, een hoge neusrug, doorlopende wenkbrauwbogen, blauwe irides met blonde oogfundi en doofheid aan beide oren, evenals V 7, zijn 4-jarige zuster.

De beide laatstgenoemde patiëntjes zijn op de kleurenplaat 2 midden-links afgebeeld, evenals de proband, V 3 en hun vader, IV 2.

Beschouwing. De familie heeft het syndroom van Waardenburg mét dystopia canthorum. Het autosomaal dominant erfelijke karakter van het syndroom komt duidelijk tot uitdrukking in de familie.

Familie 3 (Fam. A., fig. 25)

II 2, de proband, werd eveneens aangetroffen op de dovenschool van Nyangoma. Hij was een 22-jarige jongeman van de Luhya stam. Hij had alle kenmerken van het syndroom: dystopia canthorum, hoge neusrug, doorlopende wenkbrauwbogen, hypoplastische, blauwe irides met blonde oogfundi, een brede witte strook haar midden-vóór op het hoofd, die hij meestal zwart verfde, en doofheid aan beide zijden.

I 2, zijn 40-jarige moeder, had ook dystopia canthorum, een hoge neusrug en doorlopende wenkbrauwbogen. In de jeugd had zij een witte haarlok midden-vóór op het hoofd gehad en sinds haar 25ste jaar was het haar geheel grijs. Zij was niet doof. Zij vertelde dat zij de eerste in de familie was, die deze verschijnselen had.

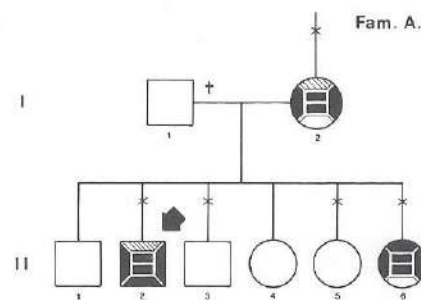


Fig. 25. Familie 3 uit Kenia heeft het syndroom van Waardenburg mét dystopia canthorum (voor de verklaring van de gebruikte symbolen: zie fig. 5).

II 6, het jongste zusje van de proband, die 11 jaar was, had dystopia canthorum, een hoge neusrug, doorlopende wenkbrauwen en een blauwe iris links met een blonde fundus, terwijl de rechter iris bruin was. Bovendien had zij een witte haarlok midden-vóór op het hoofd.

De overige 2 broers en 2 zusters hadden geen verschijnselen van het syndroom van Waardenburg. Van hen konden 2 niet onderzocht worden (II 1 en II 4). Twee anderen werden wel onderzocht, namelijk II 3 en II 5.

Beschouwing. In de familie komt het syndroom van Waardenburg mét dystopia canthorum voor. Misschien is de moeder een nieuwe mutante, want zij vertelde dat zij de eerste in de familie is, die tekenen van het syndroom heeft.

Familie 4 (Fam. C., fig. 26, kleurenplaat 2 midden-rechts)

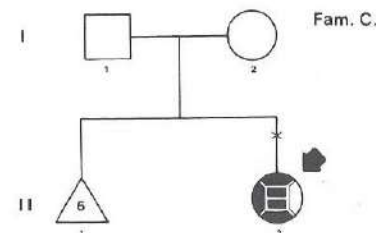


Fig. 26. Familie 4 uit Kenia. De proband, II 2, is misschien een nieuwe mutante (voor de verklaring van de gebruikte symbolen: zie fig. 5).

II 2, de proband, een 6-jarig meisje van de Kipsigis stam, werd aangetroffen op de dovenschool van Mumias. Het meisje had bijna alle kenmerken van het syndroom van Waardenburg: dystopia canthorum, een hoge neusrug, doorlopende wenkbrauwen, heterochromie van de ogen (de rechter iris was blauw en de linker bruin) en doofheid aan beide zijden. De oogfundus was alleen aan de rechter zijde te blond.

De familie kon helaas niet onderzocht worden, maar de onderwijzeres van de school had van de vader van patiënte vernomen, dat niemand in de familie doof was, blauwe ogen of nauwe binnenhoeken had of één der andere verschijnselen van het syndroom van Waardenburg had.

Beschouwing. Omdat de familie niet persoonlijk onderzocht kon worden, weet ik niet zeker of bovengenoemd patiëntje de enige in de familie is, die kenmerken van het syndroom heeft. De informatie van de vader die de onderwijzeres mij verschaftte, maken dit wel waarschijnlijk. Het lijkt mogelijk dat bovengenoemd patiëntje een nieuwe mutante is.

Familie 5 (Fam. M., fig. 27 en kleurenplaat 2 boven-rechts)

II 3, de proband, werd aangetroffen op de dovenschool van Meru en was een 12-jarige jongen van de Meru stam. Hij had alleen hypoplastische, blauwe irides met bleke oogfundi in combinatie met doofheid aan beide zijden. Hij had géén andere verschijnselen van het syndroom van Waardenburg. Bij calorisch onderzoek bleken de labirinten alléén met ijswater prikkelbaar.

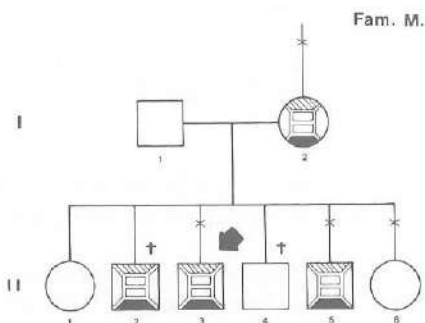


Fig. 27. In familie 5 uit Kenia komt alleen doofheid in combinatie met blauwe ogen voor (voor de verklaring van de gebruikte symbolen: zie fig. 5).

II 5, zijn broer, die 8 jaar was, was leerling van dezelfde dovenschool. Hij had ook alléén blauwe irides met blonde oogfundi en doofheid aan beide zijden. Ook hij had géén andere kenmerken van het syndroom. Bij calorisch onderzoek bleken de labirinten bij hem ook alleen prikkelbaar met ijswater.

I 2, hun moeder, die 36 jaar was, had ook alleen blauwe irides met blonde oogfundi en doofheid aan beide zijden. Het was alleen mogelijk om informatie te verkrijgen over haar kinderen, niet over haar broers, zusters, ouders enzovoorts.

II 2, een overleden broer van de proband, had ook blauwe ogen en was doof.

Een broer en 2 zusters hadden géén tekenen van het syndroom. Slechts één van hen, II 6, kon onderzocht worden.

Beschouwing. In de familie komt alleen doofheid in combinatie met blauwe ogen voor, zonder andere verschijnselen van het syndroom. Het gecombineerd voorkomen van doofheid en blauwe ogen lijkt in deze familie autosomaal dominant erfelijk te zijn.

Familie 6 (Fam. R., fig. 28)

III 1, de proband, een jongeman van 19 jaar van de Luhya stam, werd aangetroffen op de dovenschool van Nyangoma. Hij had alleen blauwe irides met blonde oogfundi en doofheid aan beide zijden. Hij had geen andere verschijnselen van het syndroom. Bij audiometrie bleek hij alleen aan de linker zijde geringe gehoorresten te hebben. Ook bij het calorisch onderzoek bleek alleen de linkerzijde prikkelbaar te zijn met ijswater.

III 3, zijn broer, die 14 jaar was, bevond zich op dezelfde dovenschool. Hij had ook alleen blauwe irides met blonde oogfundi en was ernstig slechthorend aan beide zijden. Bij het calorische onderzoek bleken beide labirinten goed en gelijkelijk prikkelbaar.

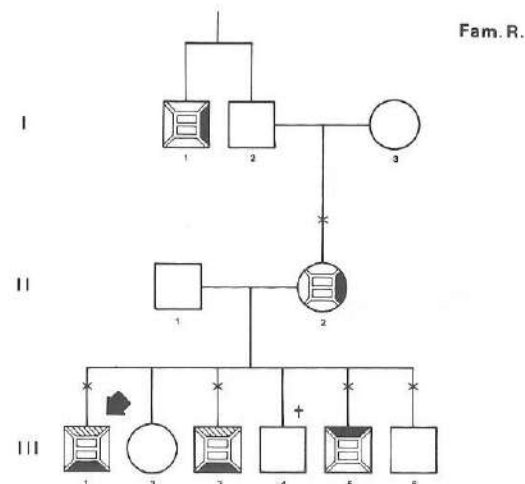


Fig. 28. In familie 6 uit Kenia komt doofheid in combinatie met blauwe ogen voor en tevens een witte haarlok (voor de verklaring van de gebruikte symbolen: zie fig. 5).

II 2, hun 45-jarige moeder, had alleen een witte haarlok midden-vóór op het hoofd. Zij vertelde dat een broer van haar vader (I 1) ook een witte haarlok had.

III 5, een 5-jarige broer van de proband, had ook een klein blauw segment aan de bovenzijde in zijn linker iris (iris bicolor). Twee andere broers en één zuster hadden geen verschijnselen van het syndroom. Eén van hen, III 6, kon onderzocht worden.

Beschouwing. In de familie komt de combinatie van doofheid en blauwe ogen voor bij 2 broers, terwijl de moeder en een oom van haar een witte haarlok hebben.

Familie 7 (Fam. O., fig. 29)

II 1, de proband, een jongen van 16 jaar van de Luo stam, werd ook aangetroffen op de dovenschool van Nyangoma. Hij had alleen hypoplastische, blauwe irides met blonde oogfundi en doofheid aan beide zijden. Hij had geen andere verschijnselen van het syndroom van Waardenburg. Bij audiometrie waren geen gehoorresten aantoonbaar en bij calorisch onderzoek bleken de labirinten, zelfs met ijswater niet prikkelbaar.

I 2, zijn 36-jarige moeder, had een hypoplastische, blauwe iris rechts. De linker iris was blauw aan de onderzijde en bruin aan de bovenzijde (iris bicolor). De oogfundus was rechts te blond en was links vooral te blond aan de onderzijde. Zij was niet doof en had geen andere verschijnselen van het syndroom.

Niemand van de 3 zusters van de proband had verschijnselen van het syndroom, zoals mij verteld werd, evenmin als II 3, zoals mij bleek bij onderzoek.

Beschouwing. In de familie komt bij de proband doofheid in combinatie met blauwe ogen voor en bij zijn moeder alléén heterochromia iridum.

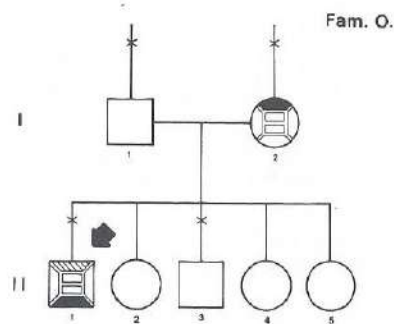


Fig. 29. In familie 7 uit Kenia komt bij de proband doofheid voor in combinatie met blauwe ogen en bij zijn moeder alléén heterochromia iridum (voor de verklaring van de gebruikte symbolen: zie fig. 5).

Familie 8 (Fam. W., fig. 30)

II 4, de proband, een 17-jarige jongeman van de Luo stam, werd eveneens aangetroffen op de dovenschool van Nyangoma. Hij was doof aan beide oren en had heterochromie van de ogen. Zijn rechter iris was in zijn geheel blauw en zijn linker iris was aan de onderzijde blauw en aan de bovenzijde bruin. De oogfundus was rechts te blond en links vooral aan de onderzijde ter plaatse van het blauwe gedeelte van de iris. Hij had geen andere verschijnselen van het syndroom van Waardenburg.

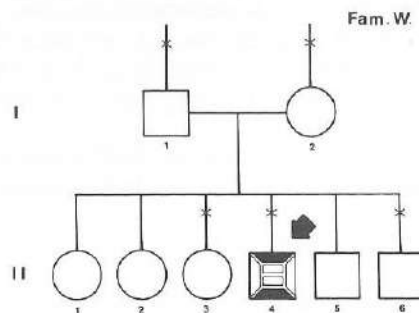


Fig. 30. Familie 8 uit Kenia. De proband, die alleen een combinatie van doofheid en heterochromie van de ogen heeft, is misschien een nieuwe mutant, omdat niemand anders in de familie verschijnselen van het syndroom heeft (voor de verklaring van de gebruikte symbolen: zie fig. 5).

Bij het onderzoek van de familie bleek niemand één van de bovenstaande verschijnselen te hebben, zoals mij bleek bij het onderzoek van de beide ouders (I 1 en I 2), een zuster (II 3) en een broer (II 6) en zoals mij verteld werd van 2 andere zusters en een broer.

Beschouwing. De proband die alleen een combinatie van doofheid en heterochromie van de ogen heeft, is misschien een nieuwe mutant, omdat geen der andere familieleden deze verschijnselen heeft.

TABEL 22. De kenmerken van het syndroom van Waardenburg en andere gegevens van 30 patiënten in Kenia

Familie	nr.	Sexe ♂ + ♀	Leeftijd	Dystopia canthorum	Hoge neusrug	Doorlopende wenkbrauwen	Heterochromie der irissen (hypoplastische, blauwe irissen)	Witte haarlok (vroeg grijs)	Doofheid aan beide zijden (aan één zijde)	Leukisme	Afstand tussen binnen ooghoeken	Afstand tussen pupillen	Afstand tussen buiten ooghoeken	Pigmentafwijkingen van de ogen			
														OD Iris	Fun- dus	OS Iris	Fun- dus
1	III 8	+	12	+	+	+	+	+	+	-	43	60	86	+	+	+	+
2	I 1	+		+	+	+											
	II 1	+		+	+	+											
	III 1	+		+	+	+											
	IV 1	+		+	+	+	(+)	-	-	-							
	IV 2	+	36	+	+	+	-	-	-	-	41	61	92	-	-	-	-
	IV 5	+		+	+	+	(+)	-	-	-							
	IV 7	+		+	+	+	(+)	-	-	-							
	IV 8	+		+	+	+	-	-	-	-							
	V 1	+		+	+	+	(+)	-	-	-							
	V 3	+	14	+	+	+	(+)	-	+	-	41	63	91	+	+	+	+
	V 4	+	10	+	+	+	-	-	-	-	38	56	87	-	-	-	-
	V 6	+	5	+	+	+	(+)	-	+	-	36	57	83	+	+	+	+
	V 7	+	4	+	+	+	(+)	-	+	-	32	50	71	+	+	+	+
3	I 2	+	40	+	+	+	(+)	+	-	-	45	70	94	+	+	+	+
	II 2	+	22	+	+	+	(+)	+	+	-	55	70	100	+	+	+	+
	II 6	+	11	+	+	+	+	+	-	-	45	63	91	-	-	+	+
4	II 2	+	6	+	+	+	+	-	+	-	39	51	81	+	+	-	-
5	I 2	+	36	-	-	-	(+)	-	+	-	41	66	94	+	+	+	+
	II 2	+		-	-	-	(+)	-	+	-							
	II 3	+	12	-	-	-	(+)	-	+	-	37	67	93	+	+	+	+
	II 5	+	8	-	-	-	(+)	-	+	-	35	60	85	+	+	+	+
6	I 1	+		-	-	-	-	+	-	-							
	II 2	+	45	-	-	-	-	+	-	-	34	60	87				
	III 1	+	19	-	-	-	(+)	-	+	-	40	70	100	+	+	+	+
	III 3	+	14	-	-	-	(+)	-	+	-	35	64	87	+	+	+	+
	III 5	+	5	-	-	-	+	-	-	-	32	52	80	-	-	+	+
7	I 2	+	36	-	-	-	+	-	-	-	35	62	88	+	+	+	+
	II 1	+	16	-	-	-	(+)	-	+	-	30	61	90	+	+	+	+
8	II 4	+	17	-	-	-	+	-	+	-	41	62	90	+	+	+	+

Patiënt 31 was de elfde leerling van de dovenscholen in Kenia met verschijnselen van het syndroom van Waardenburg. Hij was een jongen van 12 jaar van de Kisii stam en werd op de dovenschool van Kapsabet aangetroffen. Hij had blauwe irides met blonde oogfundi, een paar witte haren midden-vóór op het hoofd en doofheid aan beide zijden. Hij had geen dystopia canthorum, geen hoge neusrug en geen doorlopende wenkbrauwbogen.

Het is niet gelukt zijn familie op te sporen en te onderzoeken.

Patiënt 32, een meisje van 5 jaar van de Meru stam was de twaalfde leerling van de dovenscholen in Kenia met tekenen van het syndroom. Zij was leerlinge van de dovenschool van Dagoretti (bij Nairobi), maar bevond zich, toen ik de school bezocht, niet op school. Volgens de onderwijzeres had zij helder-blauwe ogen en was zij ernstig slechthorend. Bovendien had zij nauwe binnenooghoeken. Niemand in haar familie zou blauwe ogen hebben of doof zijn.

CONCLUSIES EN SAMENVATTING VAN HET ONDERZOEK VAN 32 PATIËNTEN IN KENIA

Penetrantie van de kenmerken van het syndroom

De penetrantie (in frequentiepercentages) van de kenmerken van het syndroom van Waardenburg bij de 30 patiënten van de onderzochte families is in tabel 23 weergegeven.

TABEL 23. Penetrantie van de kenmerken van het syndroom bij 30 patiënten in Kenia, inclusief de probanden

	aantal	%
Dystopia canthorum	18	60
Hoge neusrug	18	60
Doorlopende wenkbrauwen	18	60
Heterochromie der irissen	6	20
(hypoplastische, blauwe irissen)	(16)	(53)
Witte haarlok	6	20
(vroeg grijs)	—	(0)
Leukisme	—	0
Doofheid aan beide zijden	14	47
(aan één zijde)	—	(0)

Opvallend in tabel 23 is het hoge percentage doofheid, namelijk 47%. Ook de pigmentafwijkingen van de ogen, in totaal $20 + 53 = 73\%$, komen erg vaak voor. Misschien wordt het veroorzaakt doordat de 30 patiënten uit tabel 23 uit 2 groepen bestaan, namelijk een eerste groep van 18 patiënten (de families 1, 2, 3 en 4) mét dystopia canthorum en een tweede groep van 12 patiënten (de families 5, 6, 7 en 8) zónder dystopia canthorum.

De penetrantie van de kenmerken bij de 18 patiënten met dystopia canthorum is in tabel 24 weergegeven en die van de 12 patiënten zonder dystopia canthorum in tabel 25.

In tabel 24 is bovendien de penetrantie van de kenmerken van het syndroom bij 18 patiënten in Kenia vergeleken met die van de 31 patiënten mét dystopia canthorum in Nederland (zie tabel 18). Het percentage doofheid aan één en beide oren samen is in Nederland 32% en in Kenia 33%.

Het percentage pigmentafwijkingen van de ogen in Nederland ($42 + 13 = 55\%$) ligt lager dan dat in Kenia ($17 + 50 = 67\%$), terwijl de pigmentafwijkingen van de haren in Nederland ($26 + 23 = 49\%$) vaker voorkomen dan bij de 18 patiënten in Kenia (22%).

Het blijkt dus dat de penetrantie van de kenmerken bij beide groepen patiënten ongeveer hetzelfde is.

TABEL 24. Penetrantie der kenmerken bij 18 patiënten met dystopia canthorum in Kenia in vergelijking met 31 patiënten met dystopia canthorum in Nederland

	Kenia		Nederland
	aantal	%	%
Dystopia canthorum	18	100	100
Hoge neusrug	18	100	100
Doorlopende wenkbrauwen	18	100	100
Heterochromie der irissen	3	17	42
(hypoplastische, blauwe irissen)	(9)	(50)	(13)
Witte haarlok	4	22	26
(vroeg grijs)	—	(0)	(23)
Leukisme	—	0	23
Doofheid aan beide zijden	6	33	13
(aan één zijde)	—	(0)	(19)

In tabel 25 is de penetrantie van de kenmerken van het syndroom bij de 12 patiënten in Kenia niet vergeleken met die in Nederland, omdat ik in Nederland slechts 3 patiënten met het syndroom zonder dystopia canthorum onderzocht heb. In tabel 25 zijn de frequentiepercentages van de patiënten in Kenia vergeleken met 159 patiënten zonder dystopia canthorum uit de literatuur (zie tabel 7).

TABEL 25. Penetrantie van de kenmerken van het syndroom bij 12 patiënten zonder dystopia canthorum in Kenia in vergelijking met 159 patiënten zonder dystopia canthorum uit de literatuur

	Kenia		literatuur
	aantal	%	%
Dystopia canthorum	—	0	0
Hoge neusrug	—	0	29
Doorlopende wenkbrauwen	—	0	23
Heterochromie der irissen	3	25	31
(hypoplastische, blauwe irissen)	(7)	(58)	(15)
Witte haarlok	2	17	39
(vroeg grijs)	—	(0)	(6)
Leukisme	—	0	15
Doofheid aan beide zijden	9	75	53
(aan één zijde)	—	(0)	(4)

Bij de 12 patiënten zonder dystopia canthorum is de overeenkomst met de 159 patiënten zonder dystopia canthorum uit de literatuur niet zo groot, zoals uit tabel 25 blijkt. De patiënten in Kenia hebben vooral pigmentafwijkingen van de ogen ($25 + 58 = 83\%$) in combinatie met doofheid (75%). In de literatuur is het percentage voor pigmentafwijkingen van de ogen $31 + 15 = 46\%$ en voor doofheid aan beide oren 53%.

Familiaire verschillen in penetrantie

Evenals in Nederland, zijn er ook in Kenia verschillen tussen de families in de frequentie van voorkomen van de kenmerken van het syndroom. In tabel 26 is het voorkomen van doofheid aan één en beide zijden bij de families weergegeven. De families 1, 4 en 8 zijn niet in de tabel opgenomen, omdat in iedere familie slechts één patiënt met het syndroom voorkwam.

TABEL 26. Penetrantie van doofheid bij de families in Kenia

Familie	patiënten mèt doofheid	patiënten zonder doofheid	totaal aantal patiënten
2 (J.)	3	10	13
3 (A.)	1	2	3
5 (M.)	4	0	4
6 (R.)	2	3	5
7 (O.)	1	1	2
Totaal	11	16	27

$$\chi^2 = 7,36 \quad df = 4 \quad p > 0,10$$

Hoewel in tabel 26 significantie niet aantoonbaar is, blijkt toch in de ene familie meer doofheid voor te komen dan in de andere.

Expressie van de kenmerken van het syndroom

Bij het negroïde ras bleken dystopia canthorum, doorlopende wenkbrauwen, pigmentafwijkingen van de ogen, witte haarlok en doofheid zich op dezelfde wijze te manifesteren als bij het blanke ras. Bij de bepaling van *dystopia canthorum* moet echter uitgegaan worden van andere normale waarden voor de afstanden tussen de ogen dan bij het blanke ras. Ook bij patiënten van het negroïde ras met het syndroom van Waardenburg is er een opvallende overeenkomst tussen de *pigmentafwijkingen van de iris en de fundus*. Wanneer de iris blauw was, was in alle gevallen de oogfundus te blond. Indien de iris bruin was, bleek ook de oogfundus normaal gepigmenteerd te zijn.

De afwijkende vorm van de neusrug bestond bij de patiënten in Kenia vooral uit een *hoge en smalle neusrug*. Meestal hebben mensen van het negroïde ras zonder het syndroom een brede neusrug die laag is.

De negroïde patiënten met het syndroom van Waardenburg mèt dystopia canthorum bleken allen een hoge neusrug te hebben, die vrij smal was.

Heel opvallend was dat niemand der onderzochte patiënten *leukisme* van de huid had.

Het *audiometrische onderzoek* is met onbetrouwbare audiometers uitgevoerd en bij zo weinig patiënten, dat het niet mogelijk is de slechthorendheid in 4 groepen in te delen, zoals bij de patiënten in Nederland.

Het *calorisch onderzoek* geschiedde onder primitieve omstandigheden en bij

weinig patiënten, zodat aan de resultaten daarvan niet te veel belang gehecht mag worden. Van de 6 ernstig slechthorende patiënten bij wie het onderzoek geschiedde, bleek één onprikkelbare labyrinten aan beide zijden te hebben en een tweede één onprikkelbaar labyrint.

Erfelijkheid van het syndroom

Het erfelijkheidspatroon bij de 4 families met 18 patiënten mét dystopia canthorum in Kenia is duidelijk autosomaal dominant, evenals in Nederland.

Bij de 4 families met 12 patiënten zónder dystopia canthorum in Kenia, die vooral doofheid in combinatie met pigmentafwijkingen van de ogen hebben, lijkt de wijze van overerving eveneens autosomaal dominant.

Frequentie van voorkomen van het syndroom in Kenia

De frequentie van voorkomen van het syndroom in Kenia kan geschat worden met behulp van het aantal leerlingen van dovenscholen in Kenia die aan het syndroom lijden, naar analogie van *Waardenburg's* berekening in 1951. *Waardenburg* ging echter uit van het feit dat 80% van de leerlingen van dovenscholen aangeboren doof is en van het bekende cijfer van aangeboren doofheid per 100.000 inwoners van Nederland.

In Kenia zijn geen cijfers bekend over de frequentie van aangeboren doofheid, zoals uit cijfers van de *World Health Organization (1953)* blijkt (zie tabel 27). Wel zijn de cijfers bekend van 2 andere landen in Afrika, namelijk Egypte en Zuid-Afrika, waar bij respectievelijk 60 en ongeveer 50 van de 100.000 mensen aangeboren doofheid voorkomt. Na vergelijking met het cijfer voor aangeboren doofheid waar *Waardenburg* van uitgegaan is in Nederland, namelijk 33 per 100.000, lijkt het aannemelijk dat ook in Kenia ten minste evenveel aangeboren doofheid als in Nederland voorkomt en waarschijnlijk zelfs meer.

Ook het percentage leerlingen van dovenscholen, dat aangeboren en verworven doofheid heeft, is in Kenia onbekend, zoals mij verteld werd door leden van de *Kenya Society for Deaf Children (1974)*. Daarom heb ik bij 318 leerlingen van de 2 grootste dovenscholen van Kenia, die van Nyangoma en Mumias, getracht de oorzaken van de doofheid na te gaan, met behulp van persoonlijk onderzoek en met de medische gegevens, die mij door de leraren van de scholen verstrekt werden (zie tabel 28).

Uit tabel 28 blijkt dat in Kenia relatief meer verworven doofheid voorkomt en minder aangeboren doofheid, dan *Waardenburg* in 1951 aannam van de leerlingen van dovenscholen in Nederland. Aangeboren doofheid komt bij maximaal ongeveer 50% der kinderen voor (namelijk de erfelijke-, de pre- en perinatale en een deel van de onbekende oorzaken van doofheid uit tabel 29).

Als wij van de veronderstelling uitgaan dat de oorzaken van doofheid in de andere dovenscholen niet veel zullen verschillen van die uit tabel 28, kunnen wij stellen dat 362 leerlingen aangeboren doof zijn van de in totaal 724 leerlingen die ik in Kenia onderzocht heb op kenmerken van het syndroom. Van deze 362 leerlingen leden er 5 (1,4%) aan het syndroom van *Waardenburg* mét dystopia canthorum. Dit is hetzelfde percentage als *Waardenburg* in Nederland vond.

TABEL 27. Frequentie van aangeboren doofheid per 100.000 inwoners in verschillende landen (*World Health Organization 1953*)

Land	Jaar	Aantal
Peru	1940	300.0
Honduras	1935	137.9
Japan	1947	118.0
Zwitserland	1953	93.7
Zweden	1930	86.9
India	1931	66
Canada	1941	62.6
Egypte	1937	60
België	1950	59.5
Noorwegen	1930	53.0
Zuid-Afrika	1936	49.4
Frankrijk	1946	47
Verenigde Staten van Amerika	1930	46.5
Noord Ierland	1956	45.0
Denemarken	1940	43.4
Mexico	1940	39.1
Australië	1933	35.1

TABEL 28. Oorzaken van doofheid bij 318 leerlingen van 2 dovenscholen in Kenia

	%
<i>Erfelijk</i>	6
<i>Prenataal</i> (rubella)	20
<i>Perinataal</i>	
asfyxie	
rhesus-antagonisme	41
prematuritas	
<i>Vroeg verworven</i>	
meningitis	33
otitis	
div. inf. ziekten	
malaria	
onbekende ziekten	
<i>Onbekend</i>	

Indien wij uitgaan van het feit dat aangeboren doofheid in Kenia in ten minste dezelfde mate voorkomt als in Nederland (zie tabel 27), zal ook in Kenia bij ten minste 1 op de 40.000 mensen het syndroom van *Waardenburg* mét dystopia canthorum voorkomen.

Op dezelfde wijze kunnen wij uitgaande van 7 leerlingen met het syndroom zónder dystopia canthorum de minimale frequentie van het syndroom zónder dystopia canthorum in Kenia op 1 op 30.000 mensen schatten.

DEEL IV

SAMENVATTING EN CONCLUSIES

SUMMARY AND CONCLUSIONS

AANHANGSEL

LITERATUURLIJST

SAMENVATTING EN CONCLUSIES

De Nederlandse oogarts-geneticus *Waardenburg* beschreef in 1951 voor het eerst een syndroom dat sindsdien zijn naam draagt. Het syndroom komt bij ongeveer 1 op de 40.000 Nederlanders voor en is autosomaal dominant erfelijk. Het kan uit de volgende kenmerken bestaan:

1. dystopia canthorum (verplaatsing naar lateraal van de binnenooghoeken)
2. hoge en brede neusrug
3. synophrys (doorlopende wenkbrauwbogen)
4. heterochromie der irissen of hypoplastische, blauwe irissen aan beide zijden
5. witte haarlok midden-vóór op het hoofd en/of vroeg grijs
6. aangeboren perceptieslechthorendheid aan één of beide oren.

Bovendien komt bij het syndroom vaak leukisme (partiële albinisme) van de huid voor.

Bij de bestudering van de literatuur over het syndroom van *Waardenburg* bleek lat ten minste 212 artikelen verschenen zijn waarin 1285 nieuwe patiënten met het syndroom over de hele wereld en bij alle rassen beschreven zijn. Bij de patiënten uit de literatuur van wie de familie onderzocht was, werd de penetrantie van de kenmerken van het syndroom bestudeerd, namelijk bij 159 patiënten zonder dystopia canthorum en 276 patiënten met dystopia canthorum en nauwkeurig geregistreerde oogafstanden.

In Nederland werden 5 families met 34 patiënten met het syndroom, die nog nooit beschreven zijn, opgespoord vooral met medewerking van het Paedo-Audiologisch Instituut voor het Dove- en Slechthorende Kind te Amsterdam. Bij de 29 nog levende patiënten van deze 5 families werden de kenmerken van het syndroom geregistreerd en bij het merendeel van hen werd een uitgebreid audiometrisch, estibulair en röntgenologisch onderzoek verricht, evenals een oogheelkundig onderzoek van visus, stand van de ogen, iris en fundus.

In Kenia werden de leerlingen van 16 (van de in totaal 19) dovenscholen onderzocht op kenmerken van het syndroom van *Waardenburg* en hun families werden zo veel mogelijk opgespoord. Hierbij werden 8 families met 30 patiënten met het syndroom gevonden. Bij 20 nog levende patiënten werden de kenmerken van het syndroom geregistreerd en er werd een eenvoudig onderzoek van iris en fundus verricht. Bij een deel van hen werd eveneens een eenvoudig audiometrisch en vestibulair onderzoek verricht.

Conclusies van de literatuurstudie en het onderzoek van de 34 patiënten in Nederland en de 32 patiënten in Kenia:

1. *Heterogeniteit.* Het syndroom van *Waardenburg* lijkt uit 2 genetisch verschillende ziektebeelden te bestaan, die klinisch onderscheiden kunnen worden in:

Type I. Het syndroom van *Waardenburg* met dystopia canthorum. Alle patiënten met dit type syndroom hebben niet alleen dystopia canthorum, maar ook

een hoge neusrug en doorlopende wenkbrauwbogen. Pigmentafwijkingen van ogen, haren en huid komen bij hen met wisselende penetrantie en expressie voor, evenals slechthorendheid.

Type II. Het syndroom van Waardenburg zonder dystopia canthorum. Patiënten met dit syndroom hebben geen van alle dystopia canthorum. Een afwijkende vorm van de neusrug en doorlopende wenkbrauwen komen bij hen niet vaker voor dan de doorsnee bevolking. Zij hebben alleen een wisselende penetrantie en expressie van pigmentafwijkingen van ogen, haren en huid in combinatie met doofheid.

Beide syndromen zijn autosomaal dominant erfelijk.

Heterogeniteit van het syndroom is zeer waarschijnlijk, omdat a) in sommige families alle (100%) patiënten met het syndroom dystopia canthorum hebben en in andere families niemand (0%) en omdat b) voor een koppeling van verschillende genen die verantwoordelijk zijn voor de 2 vormen van het syndroom geen aanwijzingen gevonden konden worden.

2. *Frequentie van voorkomen van doofheid.* Doofheid aan beide zijden komt bij ongeveer een kwart der patiënten met het syndroom mét dystopia canthorum voor en bij ongeveer de helft der patiënten met het syndroom zonder dystopia canthorum.

Er zijn echter verschillen tussen de families: in sommige families komt doofheid vaker voor dan boven vermeld en in andere families minder vaak. Significantie van dit verschil kon bij de families in Nederland niet aangetoond worden, evenmin als bij de families in Kenia. Bij combinatie van de families in Nederland en Kenia bleef de p-waarde nog net iets boven 0,05, zodat geen significantie aangetoond kon worden.

3. *Frequentie van voorkomen van het syndroom bij het negroïde ras.* In Kenia werden bij 12 (1,7%) van de 724 onderzochte leerlingen van dovenscholen tekenen van het syndroom aangetroffen. Hieruit kon de frequentie van voorkomen van het syndroom berekend worden. Waarschijnlijk ten minste 1 op de 40.000 mensen in Kenia heeft het syndroom mét dystopia canthorum en 1 op de 30.000 mensen heeft het syndroom zonder dystopia canthorum.

Bij vergelijking van deze cijfers met die van Nederland, blijkt het syndroom mét dystopia canthorum in Nederland en Kenia ongeveer even vaak voor te komen. Het syndroom zonder dystopia canthorum is bij het blanke ras weinig beschreven en een frequentie van voorkomen wordt nergens in de literatuur gegeven. In Kenia kon de frequentie van voorkomen van het syndroom zonder dystopia canthorum, dat vooral uit pigmentafwijkingen in combinatie met doofheid bestaat, berekend worden, doordat pigmentafwijkingen bij sterk gepigmenteerde mensen erg opvallen.

4. *Penetrantie en expressie van het syndroom bij het negroïde ras.* Zowel de penetrantie als de expressie van het syndroom bleken bij het negroïde ras ongeveer dezelfde te zijn als bij het blanke ras. Er is één gering verschil: negroïde patiënten met een afwijkende vorm van de neusrug als onderdeel van het syndroom mét dystopia canthorum, hebben een hoge en smalle neusrug, in tegenstelling tot patiënten van het blanke ras, die een hoge en brede neusrug hebben.

Bij de bepaling van eventueel aanwezige dystopia canthorum moet uitgegaan worden van iets andere normale waarden voor de afstanden tussen de ogen, dan die van het blanke ras, zoals mij gebleken is bij onderzoek van 168 gezonde negroïde kinderen en volwassenen.

5. *Slechthorendheid* is het ernstigste onderdeel van het syndroom van Waardenburg en kan verdeeld worden in 4 typen:

type I. (Sub)totale doofheid aan beide zijden

type II. Ernstige slechthorendheid aan beide zijden

type III. (Sub)totale doofheid aan één zijde

type IV. Matige slechthorendheid aan één zijde, vooral in de lage tonen.

Bij patiënten met het syndroom van Waardenburg zonder slechthorendheid konden geen 'dips' bij continue toonaudiometrie aangetoond worden.

6. *Vestibulaire functie.* Het vestibulaire onderzoek met behulp van elektronystagmografie van 10 slechthorende patiënten in Nederland leverde op dat bij het calorisch onderzoek ongeveer evenveel afwijkingen (50%) gevonden werden als bij andere vormen van congenitale doofheid. Bij geen der 15 patiënten zonder slechthorendheid werden bij calorisch onderzoek afwijkingen gevonden.

De oogbewegingen bij de slingerproef bleken bij 14 van de 25 patiënten mét en zonder slechthorendheid gesaccadeerd te zijn.

7. *Röntgenonderzoek.* Epicyclische tomografie van het binnenoor bij 24 patiënten met het syndroom, van wie 9 slechthorend aan één of beide oren waren, leverde géén aantoonbare afwijkingen op van de benige begrenzing van cochlea en labyrint.

De bevindingen die in de literatuur beschreven zijn en die bestonden uit afwijkingen aan cochlea en labyrint bij tomografisch onderzoek van 8 van de 12 slechthorende patiënten met het syndroom, konden door ons niet bevestigd worden.

Onze bevindingen, bestaande uit een normale begrenzing van cochlea en labyrint lijken goed te passen bij het enige histologische onderzoek van het gehoororgaan van een dove patiënt met het syndroom van Waardenburg uit de literatuur (Fisch 1959). Bij de patiënt konden geen afwijkingen aan de benige begrenzing van cochlea en labyrint gevonden worden. Ook bij histologisch onderzoek van de oren van dove, witte katten met blauwe ogen was de benige begrenzing van cochlea en labyrint intact.

8. *Andere afwijkingen.* Een aangezichtsspleet wordt ongeveer 8 maal vaker in de literatuur beschreven bij patiënten met het syndroom van Waardenburg dan in de doorsnee bevolking.

Het syndroom van Waardenburg bleek bij de patiënten in Nederland niet gepaard te gaan met refractieafwijkingen groter dan + 4 of - 4 D, maar misschien wel met strabismus.

9. *Erfelijkheidsadvisering.* Alle kinderen van ouders met het syndroom van Waardenburg mét dystopia canthorum, hebben een kans van ongeveer 1 op 8 op doof-

heid; voor kinderen van ouders met het syndroom zónder dystopia canthorum is die kans ongeveer 1 op 4. De kans op doofheid werd als volgt berekend: doordat het syndroom autosomaal dominant erfelijk is, zal gemiddeld de helft der kinderen aan het syndroom lijden. Een kwart der patiënten met het syndroom mét dystopia canthorum is doof en de helft van de patiënten met het syndroom zónder dystopia canthorum. De kans op doofheid voor álle kinderen van een ouder met het syndroom van Waardenburg is dan $1/2 \times 1/4$, respectievelijk $1/2 \times 1/2$, = 1 op 8, respectievelijk 1 op 4, afhankelijk van het feit of de ouders het syndroom mét of zónder dystopia canthorum hebben.

Door de grote verschillen tussen de families in penetrantie van doofheid, is het niet uitgesloten dat de kansen op doofheid groter zijn dan boven berekend is in families met veel doofheid als onderdeel van het syndroom en kleiner, wanneer er in de familie weinig doofheid voorkomt.

Prenatale diagnostiek door middel van vruchtwateronderzoek bij patiënten met het syndroom van Waardenburg is niet mogelijk, zodat geen selectieve abortus provocatus uitgevoerd kan worden.

Wanneer een echtpaar de kans om een doof kind te krijgen een te groot risico vindt, indien één van hen het syndroom heeft, zijn er 3 mogelijkheden voor hen:

1. afzien van het krijgen van kinderen
2. toepassing van kunstmatige donor inseminatie (KID), indien de vader het syndroom heeft
3. adoptie, indien de moeder het syndroom heeft.

Waardenburg's syndrome is named after the Dutch ophthalmologist and genetist *Waardenburg* who in 1951 described an autosomal dominant hereditary syndrome that can consist of the following characteristics:

1. dystopia canthorum (lateral displacement of the inner eye corners)
2. a broad, high nose root
3. synophrys (confluent eyebrows)
4. heterochromia iridum or hypoplastic, blue irides on both sides
5. a white forelock and/or early greying
6. congenital deafness of one or both ears.

Besides, leucism (partial albinism) of the skin is sometimes part of the syndrome.

The syndrome is very rare. In Holland *Waardenburg* calculated that it occurred in 1 to 40.000 people.

From a review of the literature on *Waardenburg's* syndrome it appeared that at least 212 articles have been published about 1285 new patients suffering from this syndrome, all over the world and in all races.

The penetrance of the characteristics of the syndrome was studied in the literature on the basis of those patients whose families were examined, namely 159 patients without dystopia canthorum and 276 patients with dystopia canthorum and accurately registered interocular distances.

In the Netherlands with the cooperation of the Paedo-Audiological Institute for the Deaf and Hardhearing Child in Amsterdam I traced 5 families with the syndrome. The 34 patients in these families had never been described. The characteristics of the syndrome were registered in the 29 patients of these families who were still alive. An extensive audiometric, vestibular, and roentgenologic examination was performed of the majority of them, as well as an ophthalmologic examination of vision, position of the eyes, iris, and fundus.

In Kenya (East Africa) the pupils of 16 (of the 19 in total) schools for the deaf were examined for characteristics of *Waardenburg's* syndrome and their families were traced as far as possible. The families of 2 pupils with the syndrome could not be discovered, but of another 10 pupils the families with 30 patients who showed the syndrome were found.

The characteristics of the syndrome were registered of 20 patients and a simple examination of iris and fundus was performed. Also a simple audiometric and vestibular examination of some of them was done.

Conclusions from the review of the literature and from the examination of 34 patients in the Netherlands and 32 patients in Kenya:

1. *Heterogeneity.* *Waardenburg's* syndrome seems to consist of 2 genetic distinct entities, that can clinically be differentiated in:

Type I. *Waardenburg's* syndrome with dystopia canthorum. All patients with this type of syndrome not only have dystopia canthorum, but also a high nose root

and confluent eyebrows. Pigmentary disorders of eyes, hairs and skin occur with varying penetrance and expression, and so does deafness.

Type II. Waardenburg's syndrome without dystopia canthorum. Patients with this type of the syndrome not only miss dystopia canthorum, but also a high nose root and confluent eyebrows. They solely have a varying penetrance of pigmentary disorders of eyes, hair and skin in combination with deafness.

Both syndromes have an autosomal dominant inheritance.

Heterogeneity of the syndrome is very likely, because:

1. in some families all (100%) patients with the syndrome have dystopia canthorum and in other families no one (0%).
2. no evidence of coupling of various genes that are responsible for the 2 types of the syndrome could be found.

2. *Frequency of occurrence of deafness.* Deafness on both sides occurs in about a quarter of the patients with the syndrome including dystopia canthorum and in about half of the patients suffering from the syndrome without dystopia canthorum.

However, differences occur between the families: in some families deafness occurs more frequently and in other families less frequently. The significance of this difference in deafness frequency could neither be demonstrated in the families in the Netherlands, nor in the families in Kenya. By combining the families both in the Netherlands and Kenya the p-value stays above 0.05, so that significance could not be demonstrated.

3. *Frequency of the syndrome in the Negro race.* In Kenya 12 (1.7%) of the 724 examined pupils of the schools for the deaf were found to have characteristics of the syndrome. The frequency of the syndrome could be calculated from this. Probably at least 1 in 40.000 people in Kenya has the syndrome with dystopia canthorum and 1 in 30.000 people has the syndrome without dystopia canthorum.

When these figures are compared with the ones of the Netherlands, the syndrome with dystopia canthorum appears to occur as often in the Netherlands as in Kenya. The syndrome without dystopia canthorum is rarely described in the Caucasian race and the frequency is not mentioned in the literature. In Kenya the frequency of the syndrome without dystopia canthorum consisting particularly of pigmentary disorders in combination with deafness, could be calculated, since pigmentary disorders are very striking in people with strong pigmentation.

4. *Penetrance and expression in the Negro race.* The penetrance as well as the expression of the syndrome appeared to be about the same in the Negro race as in the Caucasian race. The only slight difference is: Negro patients with an aberrant form of the nose root as part of the syndrome with dystopia canthorum, have a high and narrow nose root, in contrast to the patients of the Caucasian race who have a high and broad nose root.

For a definition of dystopia canthorum, we must use slight different normal values for the interocular distances than in the Caucasian race, as showed by examination of 168 healthy Negro children and adults.

5. *Deafness.* Deafness is the most serious part of Waardenburg's syndrome and can in the patients in the Netherlands be divided into 4 types:

type I: (sub)total deafness on both sides

type II: serious lack of hearing on both sides

type III: (sub)total deafness on one side

type IV: moderate lack of hearing on one side, particularly in the low frequencies.

With continuous audiometry no 'dips' could be demonstrated in the patients with Waardenburg's syndrome without apparent hearing defects.

6. *Vestibular function.* The vestibular examination by means of electronystagmography of 10 hard of hearing patients in the Netherlands showed that in patients with deafness as part of Waardenburg's syndrome about the same percentage (50%) disorders were found with the caloric examination as in patients with other types of congenital deafness.

In the 15 patients without hearing defects, with caloric examination no disorders could be found.

The eye movements during the pendulum test in 14 of the 25 patients with and without hearing disorders appeared to be saccaded.

7. *Roentgenologic examination.* Epicyclal tomography of the inner ears of 24 patients with the syndrome, of whom 9 were hard of hearing on one or both ears, produced no visible disorders of the bony boundary of cochlea and labyrinth.

We could not confirm the findings described in the literature, viz. disorders of the bony parts of the cochlea and labyrinth found by tomographical examination of 8 of the 12 hard of hearing patients.

Our findings, i.e. a normal bony boundary of cochlea and labyrinth, seem to fit with the only histological examination of the inner ears of a deaf patient with Waardenburg's syndrome from the literature (Fisch 1959). No disorders of the bony boundary of cochlea and labyrinth of the patient could be found. Also the histological examination of the ears of deaf, white cats with blue eyes showed a normal bony boundary of cochlea and labyrinth.

8. *Other disorders.* In the literature a facial cleft is described about 8 times more often in patients with Waardenburg's syndrome than in the normal population.

In the Netherlands Waardenburg's syndrome appeared not to be combined with refraction disorders stronger than +4 or -4 D, but may be coupled with strabism.

9. *Genetic counseling.* The chance of deafness for all the children of patients with Waardenburg's syndrome with dystopia canthorum is about 1 to 8. The risk for children of parents suffering from the syndrome without dystopia canthorum is about 1 to 4. The risk of deafness was calculated in the following way: since the syndrome has an autosomal dominant inheritance, on an average 50% of the children will suffer from the syndrome. A quarter of the patients with the syndrome with dystopia canthorum is deaf and half of the patients without dystopia canthorum. The risk of deafness, therefore, is for all children $1/2 \times 1/4$, respectively $1/2 \times 1/2$, = 1 to 8, respectively 1 to 4, dependent on the parents having the

syndrome with or without dystopia canthorum. On account of the differences between the families in penetrance of deafness, it is not excluded that the chances of deafness are greater than calculated in families with much deafness as part of the syndrome and smaller, when deafness occurs rarely in the family.

Prenatal diagnosis by examination of amniotic fluid in patients with Waardenburg's syndrome is not possible. This excludes selective abortion.

When one of a couple suffers from the syndrome the chance to get a deaf child may be too high a risk for them. There are 3 possibilities then:

1. to have no children
2. artificial donor insemination (AID) (if the husband is the patient)
3. adoption (if the mother has the syndrome).

Toelichting bij tabel 28

In tabel 28 worden de 212 publikaties over het syndroom van Waardenburg in chronologische volgorde weergegeven.

In de eerste twee kolommen van tabel 28 wordt het jaartal en de auteur(s) vermeld.

In de derde kolom is het aantal patiënten weergegeven. Wanneer een artikel niet toegankelijk was, zoals bijvoorbeeld bij sommige japanse en turkse publikaties het geval was, is dat aangegeven met een vraagteken (?). Indien wel het aantal patiënten bekend is, zoals soms uit een in de engelse taal gestelde samenvatting blijkt, wordt dit aantal patiënten tussen haakjes achter het vraagteken geplaatst, bijvoorbeeld? (6). Wanneer géén nieuwe patiënten vermeld zijn, wordt dat met een min-teken (—) aangegeven.

In de vierde kolom wordt weergegeven, of de familieleden onderzocht zijn.

In de vijfde kolom wordt aangegeven of de patiënten dystopia canthorum hebben.

Sommige auteurs beschrijven in één artikel patiënten, die behoren tot verschillende families van wie de ene familie wél en de andere niet onderzocht is. Op de volgende wijze heb ik dit getracht weer te geven:

1960 DiGeorge e.a. 10 +
8 —

Dit betekent dat in 1960 *DiGeorge e.a.* 10 patiënten beschreven hebben, van wie de familie wél onderzocht is en 8 patiënten, van wie de familie niet onderzocht is.

In de kolom 'Bijzonderheden' wordt vermeld of de patiënten andere aangeboren of opvallende aandoeningen hebben. Tevens wordt aangegeven of de patiënten afkomstig zijn uit gebieden buiten Europa of Noord-Amerika. Indien zij binnen deze gebieden wonen, maar behoren tot een andere ethnische groepering wordt dat ook vermeld. Bovendien wordt in de kolom 'Bijzonderheden' aangegeven of er patiënten beschreven zijn, die al in een andere publikatie genoemd zijn.

TABEL 28. Chronologisch overzicht van 212 publikaties met 1285 patiënten met het syndroom van Waardenburg

Jaar	Auteur(s)	Aantal patiënten	Mét familie- onderzoek	Mét dystopia canthorum	Bijzonderheden
1873	Wilhelmi	1	—	—	
1896	Féré	4	—	—	
1901	Uchermann	2	—	+	
1905	Hammerschlag	1	—	—	
1908	Hammerschlag	—	—	—	idem Hammerschlag 1905
1910	Urbantschitsch	—			géén vermelding van aantal patiënten

Jaar	Auteur(s)	Aantal patiënten	Mét familie- onderzoek	Mét dystopia canthorum	Bijzonderheden
1916	van der Hoeve	2	+	+	idem Waardenburg 1951
1924	Mazzini	2	+	—	
1926	Mende	20	+	+	aangezichtsspleet
	v. Gilse	1	+	—	
1928	Henning	4	—	—	
1931	Ellis	1	—	—	
	Leonardi	5	+	+	
	Stannus	1	—	—	geciteerd door Ellis 1931
1935	John	10	+	+	
1936	Touraine e.a.	1	+	+	
1941	Braendstrup	1	+	+	
1947	Klein	1	+	+	Rocher-Sheldon syndroom
	Walsh	2	—	+	
1948	Goedbloed	—			geciteerd door Waardenburg 1951
	Waardenburg	1	+	+	idem pat. nr. 1 Waardenburg 1951
1950	Klein	—			idem pat. Klein 1947
	Waardenburg	—			geén nieuwe patiënten
1951	Cotterman	—			statistische analyse
	Waardenburg	110	+	+	pat. Waardenburg 1951
		4	+	—	aangezichtsspleet; herkenning van syndroom als klinische eenheid
1952	Keizer	6	+	+	torenschedel
	Waardenburg	—			geén nieuwe patiënten
	Waardenburg	—			geén nieuwe patiënten
1955	Bischler	2	+	+	
	Waardenburg	—			geén nieuwe patiënten
1956	Bischler	—			idem pat. Bischler 1955
	Fisch e.a.	?			
	Klenka	—			geén nieuwe patiënten
1957	Divekar	1	—	+	microcefalie
	Waardenburg	11	+	+	deels idem v.d. Hoeve en Halbertsma
	Wildervanck	5	—	+	pat. 3 is idem Waardenburg 1951, pag. 226
1958	Delmarcelle e.a.	37	+	+	hypertelorisme, gering
		1	+	+	
	Galvez Montez	9	+	+	ptosis
	Mounier Kuhn	1	—	—	
	McKenzie	5	+	—	
	Mizuroshi e.a.	1	—	—	Japan
	Nagatani	? (2)			Japan
	Tojo e.a.	1	—	—	Japan

Jaar	Auteur(s)	Aantal patiënten	Mét familie- onderzoek	Mét dystopia canthorum	Bijzonderheden
1959	Amalrice e.a.	3	—	—	
	Arnvig	12	+	+	spina bifida; fam. 1 idem Thorkilgaard 1962
	Charamis	—			idem Charamis 1968
	Diallinas	3	+	—	
	Fisch	35	—	+	oesofagus atresie; sutura metopica
	Lavergne	8	+	+	myelocèle
	Nicolaissen	2	+	+	geciteerd door Aasved 1962
	Partington	5	+	+	
	Porot e.a.	1	+	—	Arabier; epilepsie
	Porot e.a.	—			idem Porot 1959
	Porot e.a.	1	+	—	epilepsie
1960	Amalric	2	—	—	
	Arnvig	—			idem Arnvig 1959
	Collier	—			geén Waardenburg syndr.
	DiGeorge e.a.	10	+	+	9 negroïde pat.
		8	—	+	
	Valledor e.a.	2	+	+	Cuba
1961	Borbolla e.a.	13	+	—	Cuba
	Gedda e.a.	1	+	+	syndactylie
	Grimaud e.a.	—			idem Mouraux 1962
	Grimaud e.a.	3	+	+	
	Larbre	—			geén nieuwe patiënten
	Lavergne	—			idem Lavergne 1959
	Pirodda e.a.	1	+	+	aangezichtsspleet
	Ray	4	+	+	ventrikel septum defekt
	Settelmayer	1	+	+	
	Waardenburg e.a.	—			geén nieuwe patiënten
	Zelig	4	+	+	Israël
1962	Aasved	10	+	+	intracraniëel aneurysma
	Avanza e.a.	?			
	Campbell e.a.	9	—	—	3 negroïde patiënten
	Fugulayan e.a.	1	—	+	
	Ghosh	1	+	—	India
	Harpe	4	+	+	gemengd blank-negroïd
	Llardent e.a.	1	+	—	
	Mouraux	4	+	+	thesis; EEG-afw.; retrognathie
		10	+		
	Owsley	? (56)			
	Partsch	20	+	—	syndactylie
	Scott e.a.	1	+	—	Z.-Afrika; negroïde pat.
	Stoller	1	—	+	M. Sprengel
	Thorkilgaard	7	+	+	idem fam. 1 Arnvig 1959
1963	Calinikos	1	—	+	Z.-Afrika; negroïde pat.
	Couteau-Lagarde e.a.	4	+	+	
	Fauci e.a.	4	+	+	

Jaar	Auteur(s)	Aantal patiënten	Mét familie-onderzoek	Mét dystopia canthorum	Bijzonderheden
1964	Feinberg	1	—	+	aangezichtsspleet
	Jain e.a.	3	+	+	India
	Nomura e.a.	? (1)		+	Japan
	Ohkuza e.a.	?			Japan
	Pestel	—			géén nieuwe patiënten
	Willemot	—			idem Marquet 1966
	Alemán	1	+	+	Cuba
	Alezzandrini	—			
	Brown e.a.	? (11)			onvolledige informatie
	Dunn	3	+	+	
	Greiner e.a.	1	+	—	
	Houghton	2	—	—	Nieuw-Zeeland; 1 Maori
	Jemma e.a.	1	+	+	rest familie idem Fauci e.a. 1963
	Kattula	? (4)			
	Meyer e.a.	4	+	+	aangezichtsspleet (2 pat.)
	Partington	4	+	+	horner's symptoom
1965		9	—	—	
	Sachs	2	+	+	arthrogryposis
	Stephens	2	+		negroïde pat.; osteochron-droom; neuroblastoom
	Torres Courtney e.a.	?			
	Wilbrandt e.a.	9	+	+	arthromyodysplasie
	Willemot	—			idem Marquet 1966
	Ahrendts	8	+	+	micrognathie
		26	+	—	
	Basile	11	+	+	Brazilië
	Ferrer	5	—	+	Uruguay
		5	+	—	
	Francois e.a.	24	+	+	aangezichtsspleet
		140	+		
	Hansen e.a.	7	+	—	negroïde pat.; aangezichts-spleet
	McDonald e.a.	8	—	+	7 negroïde pat.; Z.-Afrika
	Mila e.a.	?			Uruguay
1966	Pinca	1	+	+	
	Pirodda e.a.	—			idem pat. Pirodda 1961
	Puxeddu e.a.	1	—	+	aangezichtsspleet
	Robinson e.a.	22	+	+	
	Rugel e.a.	4	+	+	
	Siedlanowska e.a.	6	+	+	
	Soussi	—			Z.-Afrika; negroïde pat. idem Soussi 1974
	Waardenburg	—			géén nieuwe patiënten
	Waardenburg	—			géén nieuwe patiënten
	Akyildiz	? (1)			Turkijë
	Bisaria e.a.	2	+	+	India; ptosis

Jaar	Auteur(s)	Aantal patiënten	Mét familie-onderzoek	Mét dystopia canthorum	Bijzonderheden
1967	Boniface e.a.	6	+	+	
	Goldberg	12	—	+	2 negroïde pat.; aangezichts-spleet én 2 negr. pat. idem Giacoia 1969
	Grimaud e.a.	19	+	+	idem Grimaud 1966
	Grimaud e.a.	—			
	de Haas e.a.	15	+	+	15 nieuwe familieleden én 41 patiënten idem familie 11 Waardenburg 1951
	Madignier-Bourron	10	+	+	thesis
	Marquet e.a.	24	+	+	
	Ogura	?			Japan; geciteerd door Marcus 1968
	Uyama	3	+	—	Japan
	Cant	4	+	+	
	Feingold e.a.	1	—	+	
	Gellis	—			
	Jensen	1	+	+	géén nieuwe patiënten
	Matsuyama	? (1)			Japan
	Pandit e.a.	3	+	+	India
	Papazov	4	—	+	Rusland
1968	Pelicano	?			
	Porot e.a.	2	—	—	én 2 pat. idem Porot 1959
	Reed e.a.	24	—	(11)+	4 negroïde pat. en 1 indiaan; aangezichtsspleet (2 pat.)
	Rysenaer	37	+	+	
	Bernabei	?			
	Calmettes e.a.	1	+	+	groei-achterstand; slechte tandimplantatie
	Charamis e.a.	2	—	—	
	Chew Kheng Lian e.a.	7	+	+	chinese pat. (Singapore)
					M.Hand-Schüller-Christian
	Czerwińska e.a.	12	+	+	
	Haugen	2	+	+	
	Lewis	1	+	+	
	Marcus	20	+	—	negroïde pat.
	Marx e.a.	1	+	+	
	Mello e.a.	8	+	+	Brazilië
	Najman e.a.	1	+	+	
1969	Robinson e.a.	—			
	Schöne e.a.	—			Waardenburg-Vogt syndr.
	Silenzi	7	+	+	hypertelorisme
	Soussi	—			thesis; pat. idem Soussi 1974
	Ulivelli e.a.	7	+	+	hypertelorisme; mentale retardatie
	Vacalebre	9	+	+	

Jaar	Auteur(s)	Aantal patiënten	Mét familie-onderzoek	Mét dystopia canthorum	Bijzonderheden
1969	Bengisu e.a.	? (6)	—	+	Turkijë
	Dada e.a.	2	—	+	India
	Davis	1	—	+	
	Fregonese e.a.	3	+	+	macrocefalie
	Giacoaia e.a.	3	+	+	2 pat. idem Goldberg 1966; negroïde pat.
	Gladstone	2	+	+	
	Gorlin	—			géén nieuwe patiënten
	Jensen	2	—	—	én 1 patiënt idem 1968
	Kadowaki e.a.	1	—	—	Japan
	Mahajan e.a.	3	+	+	India
	Majumdar	5	+	+	India
	Marcus	—			pat. idem Marcus 1968
	Oguchi	1	—	—	Japan
	Paufique e.a.	2	+	+	
	Robinson e.a.	—			
	Shiono e.a.	8	—	+	Japan; én 1 pat. idem Kadowaki 1969; VSD
	Suda	2	+	—	Japan
	Walsh e.a.	3	+	+	én 2 pat. idem Walsh 1947; 3 negroïde pat.
1970	Amini Elihou	6	+	+	mentale retardatie; ventrikel septum defect
	Biéder e.a.	2	+	—	epilepsie
	Bwibo e.a.	1	+	+	negroïde pat.; Oeganda; meningocèle achter beide oren
	Marcus e.a.	1	—	—	
	Roux e.a.	9	+	+	aangezichtsspleet; meningocèle bij de neus (2 pat.)
	Rappoport	6	+	+	Z.-Afrika; negroïde pat.
	Stevens	1	—	—	lenticonus anterior
	Waardenburg	—			géén nieuwe patiënten
1971	Amin Zaki	7	+	+	Irak
	Arias	14	+	+	Venezuela
		4	+	—	
	Conde e.a.	1	—	+	
	Cordier e.a.	1	+	+	dubbele ureter en pyelum rechts
	David	5	+	+	myelocèle; clinodactylie
	Kanzaki e.a.	7	—	—	Japan
	Mallardi e.a.	2	—	+	
	Mohammed	2	+	+	Egypte
	Pantke e.a.	2	+	+	
	Pryor	2	+	+	
	Ruben	—			géén nieuwe patiënten
	Tay	9	+	+	chinese fam.; Singapore hypokaliaemie (2 pat.)

Jaar	Auteur(s)	Aantal patiënten	Mét familie-onderzoek	Mét dystopia canthorum	Bijzonderheden
1972	Chung	5	+	+	chinese fam.; Hong-Kong
	David	—			idem David 1971
	Schulze e.a.	7	+	+	
	Sinabulaya	1	+	—	Oeganda; negroïde pat.
	Singh e.a.	? (1)			India
	Suga e.a.	5	—	—	Japan
1973	Greenwood	1	—	+	
	Viswanathan	14	+	+	
1974	Amer e.a.	6	+	+	Koeweit; bètahyperlipoproteinemie
	Hageman	5	—	+	Kenia; negroïde pat.
	Simpson e.a.	8	+	+	
	Soussi	24	+	+	Z-Afrika; negroïde pat.

- AASVED, H., (1962); Waardenburg's syndrome. *Acta ophthal. (Kbh.)* 40, 622-628.
- AHRENDTS, H., (1965); Das Waardenburg-Syndrom, dargestellt an fünf Familien. *Z. Kinderheilk.* 93, 295-313.
- AKYILDIZ, N., (1966); A case of Waardenburg's syndrome. *Ankara Hast. Dergisi* 1, 179-184.
- ALEMÁN, E., (1964); Contribución al síndrome de Waardenburg. *Rev. cuba. Pediat.* 36, 266-272.
- ALEZZANDRINI, A.A., (1964); Manifestation unilatérale de dégénérescence tapéto-rétinienne, de vitiligo, de poliose, de cheveux blancs et d'hypoacousie. *Ophthalmologica (Basel)* 147, 409-419.
- ALTMANN, F., (1964); The inner ear in genetically determined deafness. *Acta oto-laryng. (Stockh.) Suppl.* 178, 1-39.
- AMALRIC, M.P., BARONE, P., BESSOU, LESCURE, (1959); Rapports entre l'hétérochromie congénitale, le syndrome de Claude Bernard et le syndrome de Fuchs. *Bull. Mém. Soc. fr. Ophtal.* 72, 97-108.
- AMALRIC, M.P., (1960); Nouveau type de dégénérescence tapéto-rétinienne au cours de la surdimutité. *Bull. Mém. Soc. fr. Ophtal.* 71, 196-212.
- AMER, M., EL-SHAZLY, M., (1974); The association of familial hyperbetalipoproteinaemia with Waardenburg's syndrome. *Brit. J. Derm.* 90, 255-262.
- AMIN-ZAKI, L., (1971); An Arab family with Waardenburg syndrome. *J. Laryng.* 85, 471-480.
- AMINI-ELIHO, S., (1970); Une famille suisse atteinte du syndrome de Klein-Waardenburg associé à une hyperkératose palmo-plantaire et à une oligophrénie grave. *J. Génét. hum.* 18, 307-363.
- ANDERSON, H., WEDENBERG, E., (1968); Audiometric identification of normal hearing carriers of genes for deafness. *Acta otolaryng. (Stockh.)* 65, 535-554.
- ARIAS, S., (1971); Genetic heterogeneity in the Waardenburg syndrome. *Ear, Birth Defects, Original Article Series* 7, 87-101.
- ARNVIG, J., (1955); Vestibular function in deafness and severe hardness of hearing. *Acta oto-laryng. (Stockh.)* 45, 283-288.
- ARNVIG, J., (1959); The Syndrome of Waardenburg. *Acta genet. (Basel)* 9, 41-46.
- ARNVIG, J., (1960); Waardenburg-Kleins syndrom. *Nord. Med.* 64, 953-955.
- AVANZA, C., PIGNATARO, O., (1962); La sindrome di Klein-Waardenburg. *Atti Soc. oftalm. lombarda, fasc.* 2-3, 155-161.
- BALT-DE JONG, S., (1974); Hoe wit is wit? *Felikat magazine* 22, 18-19.
- BASILE, R., (1965); A pedigree of binocular heterochromia iridis associated with other anomalies (Waardenburg-Klein syndrome). *J. Génét. hum.* 14, 87-91.
- BENGISU, N., IDIL, M.K., SEZEN, F., (1969); 'Waardenburg's syndrome'. *Türk. Oftal. Kong. Bül.*, 117-122.
- BERGSMA, D.R., BROWN, K.S. (1971); White fur, blue eyes, and deafness in the domestic cat. *J. Hered.* 62, 171-185.
- BERNABEI, L., PIERANGELI, C.E., BRINO, M.DI., BALDISERRI, L., (1968); Sindrome di Waardenburg. *Otorinolaring. ital.* 36, 333-347.
- BIÉDER, J., FAIDHERBE, D., HOUILLON, P., (1970); Hétérochromie irienne, hypoacousie et épilepsie dans une même famille. *Ann. Medicopsychol. (Paris)* 1, 117-121.
- BILLINGHAM, R.E., SILVERS, W.K., (1960); The melanocytes of mammals. *Quart. Rev. Biol.* 35, 1-40.
- BISARIA, K.K., KHANNA, V.N., SUD, S.D., (1966); Waardenburg's syndrome. *Orient. Arch. Ophthal.* 4, 27-29.

- BISCHLER, V., (1955); Une forme particulière de surdi-mutité avec blepharophimose et dystopie des points lacrymaux inférieurs, synophris, albinisme partiel et hypoplasie du stroma irien (Syndrome de Klein-Waardenburg). *Rev. Suisse Zool. (Fasc. Suppl.)* 62, 83-93.
- BISCHLER, V., (1956); Une forme particulière de surdi-mutité avec dystopie des points lacrymaux inférieurs, albinisme partiel et hypoplasie du stroma irien. *Confin. neurol. (Basel)* 16, 230-237.
- BONIFACE, L., FONTAINE, G., (1966); Le syndrome de Waardenburg (à propos de 5 observations). *Ann. Pédiat.* 13, 788-793.
- BORBOLLA, L., HERNANDEZ, P., ARMAL, L., CABANAS, R., (1961); Síndrome de Waardenburg. *Rev. cuba. Pediat.* 33, 161-170.
- BOSHER, S.K., HALLPIKE, C.S., (1965); Observations on the histological features, development and pathogenesis of the inner ear degeneration of the deaf white cat. *Proc. roy. Soc. B* 162, 147-170.
- BRAENDSTRUP, P., (1941); Dislocatio laterovera canthi medialis. *Acta ophthal. (Kbh.)* 19, 281-285.
- BROWN, K.S., CHUNG, C.S., (1964); Genetic studies of deafness at the Clarke School for the Deaf, Northampton, Mass. Report Proc. Internat'l Congress Education of the Deaf. Doc. No. 106, 88th Congress, 2nd Session, Senate, U.S. Gov't Printing Office, Washington, 1964.
- BWIBO, N.O., MKONO, M.D., (1970); Waardenburg's syndrome in an African child. *Human Heredity* 20, 19-22.
- CALINIKOS, J., (1963); Waardenburg's syndrome. *J. Laryng* 77, 59-62.
- CALMETTES, L., DEODATI, F., BEC, P., LABRO, J.-B., (1968); Syndrome de Waardenburg-Klein avec fistules lacrymales borgnes. *Bull. Soc. fr. Ophtal.* 81, 144-155.
- CAMPBELL, B., CAMPBELL, N.R., SWIFT, S., (1962); Waardenburg's syndrome. A variation of the first arch syndrome. *Arch. Derm.* 86, 718-724.
- CANT, J.S., MARTIN, A.J., (1967); Waardenburg's syndrome, report of a family. *Brit. J. Ophtal.* 51, 755-759.
- CHARAMIS, J., (1959); Contribution au syndrome de Waardenburg. *Soc. Hellen. Opht. Jubilé G. Cosméatos*, 1956, 107, geciteerd uit *Arch. Ophtal. (Paris)* 16, 700.
- CHARAMIS, J., TSAMPARLAKIS, J., PALIMERIS, G., KOLIOPOULOS, J., (1968); Deafmutism and ophthalmic lesions. *J. Pediat. Ophtal.* 5, 230-237.
- CHEW, K.L., CHEN, A.J., TAN, K.H., (1968); A chinese family with Waardenburg's syndrome. *Amer. J. Ophtal.* 65, 174-178.
- CHUNG, T.W., (1972); Waardenburg's syndrome in a chinese family. *Asian. med. J.* 8, 439-443.
- CLÉMENT, P.A.R.H.E.M., (1970); Dysrhythmia during caloric nystagmus. *Proefschrift, Mur, Aalsmeer.*
- COLLIER, M.M., (1960); Anomalies oculaires associées à la mèche frontale blanche. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.* 60, 206-208.
- COMINGS, D.E., ODLAND, G.F., (1969); Partial albinism. *J. Amer. med. Ass.* 195, 519-523.
- CONDE, I., QUESADA, P., (1971); Un caso de síndrome de Waardenburg. *Acta oto-rinolaring. ibero-amer.* 22, 60-70.
- COOKE, J.V., (1952); Familial white shin spotting (piebaldness) ('partial albinism') with white forelock. *J. Pediat.* 41, 1-12.
- CORDIER, J., RENY, A., STRICKER, M., BRICHET, B., RASPILLIER, A., (1971); Syndrome de Waardenburg associé à des malformations faciales inhabituelles. *Rev. Oto-neuro-ophtal.* 43, 192-198.
- COTTERMAN, C.W., (1951); Some statistical problems posed by Waardenburg's data on dystopia canthorum and associated anomalies. *Amer. J. hum. Genet.* 3, 254-266.
- COUTEAU-LAGARDE, J.M., COLLIER, M., (1963); La mèche frontale blanche et la myopie comme facteurs 'indicateurs' du syndrome de Waardenburg-Klein. *J. Génét. hum.* 12, 146-153.
- CZERWINSKA, W., MITKIEWICZ-BOCHENKOWA, W., SZRETTTER, K., WASILEWSKI, R., (1968); Zespół Waardenburga. *Klin. oczna* 38, 395-400.
- DADA, V.K., DHIR, S.P., AGARWAL, L.P., (1969); Waardenburg's syndrome. *Orient. Arch. Ophthal.* 7, 49-50.
- DARWIN, C., (1859); On the origin of species. Murray, London.
- DAVID, T.J., (1971); Waardenburg's syndrome in two siblings and their parents. *Hum. Genet.* 14, 81-82.
- DAVID, T.J., WARIN, R.P., (1972); Waardenburg's syndrome in two siblings, both parents and their maternal grandmother. *Proc. roy. Soc. Med.* 65, 601-602.
- DAVIS, D.G., (1969); Medial canthoplasty in a child with Waardenburg's syndrome. *Plast. reconstr. Surg.* 44, 81-85.
- DELMARCHELLE, Y., PIVONT, A., (1958); Hétérochromie familiale associée à des malformations oculaires et somatiques: Syndrome de Waardenburg-Klein. *Bull. Soc. belge Ophtal.* 118, 380-391.
- DEOL, M.S., (1954); The anomalies of the labyrinth of the mutants varitint-waddler, shaker-2 and jerker in the mouse. *J. Genet.* 52, 562-588.
- DIALLINAS, N.P., (1959); Les altérations oculaires chez les sourds-muets. *J. Génét. hum.* 8, 255-262.
- DIEPEVEEN, J.E., JENSEN, J., (1968); Differential caloric reactions in deaf children. *Acta oto-laryng. (Stockh.)* 65, 570-574.
- DIGEORGE, A.M., OLMSTED, R.W., HARLEY, R.D., (1960); Waardenburg's syndrome. *J. Pediat.* 57, 649-669.
- DIVEKAR, M.V., (1957); Waardenburg's syndrome. *J. All-India ophtal. Soc.* 5, 1-5.
- DUKE-ELDER, S., (1973); System of Ophthalmology, Vol. V, Vol VI, Vol IX, Kimpton, London.
- DUNN, M., (1964); The Waardenburg syndrome in a Glasgow family. *Med. Officer* 112, 144-145.
- ELLIS, R.W.B., (1931); Heterochromia of irides and hair. *Proc. roy. Soc. Med.* 24, 1057-1058.
- FAUCI, A., JEMMA, S., (1963); Syndrome di Waardenburg e Klein. *Arch. Ottal.* 67, 345-358.
- FEINBERG, D.L., (1965); White forelock in the newborn. *J. Neward. City Hospital* 11, 44-46.
- FEINGOLD, M., ROBINSON, M.J., GELLIS, S.S., (1967); Waardenburg's syndrome during the first year of life. *J. Pediat.* 71, 874-876.
- FÉRÉ, C., (1896); Les stigmates tératologiques de la dégénérescence chez les sourds-muets. *J. Anat. (Paris)* 32, 365-368.
- FERRER, J., (1965); Síndrome de Waardenburg. *Arch. Pediat. Urug.* 36, 419-426.
- FISCH, L., (1959); Deafness as part of an hereditary syndrome. *J. Laryng.* 73, 355-382.
- FISCH, L., RENWICK, T.K., (1956); The teacher of the deaf. *J. Laryng.* 54, 150-156.
- FRANCOIS, J., KLUYSKENS, P., MATTON-VAN-LEUVEN, M.T., MANAVIAN, D., RYSENAER, L., (1965); Syndrome de Waardenburg-Klein. *Acta Genet. med. (Roma)* 14, 353-375.
- FRASER, G.R., (1974); Epidemiology of profound childhood deafness. *Audiol. (Basel)*, 13, 335-341.

- FREGONESE, B., VIGNOLA, G., MORI, P.G., GROSSI BIANCHI, M.L., (1969); La sindrome di Waardenburg-Klein. Descrizione di due casi. *Minerva pediat.* 21, 1513-1519.
- FUGULYAN, G., KISS, B., (1962); 'A case of Waardenburg's syndrome'. *Oftalmologia (Buc.)* 6, 349-350.
- GALVEZ MONTES, J., (1958); Una familia afecta de sindrome de Waardenburg. *Arch. Soc. oftal. hisp.-amer.* 18, 1053-1056.
- GATES, R.R. (1946); Human genetics. Vols I en II. Macmillan, New York.
- GEDDA, L., MAGISTRETTI, S.B., (1961); Sulle anomalie pigmentarie dell'occhio dette 'Albinismo Oculare' ed ancora sopra il caso delle gemelle monozigotiche albine descritte da Hanhart. *Acta Genet. med. (Roma)* 10, 21-47.
- GELLIS, S.S., FEINGOLD, M., (1967); Picture of the month: Waardenburg's syndrome. *Amer. J. Dis. Child.* 113, 371-372.
- GHOSH, S., (1962); Waardenburg's syndrome. *Indian. J. Child. Hlth* 11, 448-449.
- GIACIOIA, J.P., KLEIN, S.W., (1969); Waardenburg's syndrome with bilateral cleft lip. *Amer. J. Dis. Child.* 117, 344-348.
- GILSE, P.H.G. VAN, (1926); Geval van pigmentanomalie en doofheid. *Ned. T. Geneesk.* 70, 479-480.
- GLADSTONE, R.M., (1969); Development and significance of heterochromia of the iris. *Arch. Neurol. (Chic.)* 21, 184-192.
- GOEDBLOED, (1951); geciteerd door Waardenburg.
- GOLDBERG, M.F., (1966); Waardenburg's syndrome with fundus and other anomalies. *Arch. Ophthal.* 76, 797-810.
- GORLIN, R.J., (1969); Sensorineural hearing loss and congenital heterochromia iridum. *Amer. J. Dis. Child.* 117, 371.
- GREENWOOD, R.D., (1973); Waardenburg's syndrome. *J. Kans. med. Soc.* 74, 301-302.
- GREIG, D.M., (1924); Hypertelorism; a hitherto undifferentiated cranio-facial deformity. *Edinb. Med. J.* 31, 560-593.
- GREINER, G.-F., DILLENSCHNEIDER, E., SCHUMACKER, A., (1964); Syndromes auditifs associés à une dépigmentation. Leurs rapports avec les syndromes de Vogt-Koyanagi et de Waardenburg. *Rev. Oto-neuro-ophtal.* 36, 199-202.
- GRIMAUD, R., CORDIER, J., DUREUX, J.-B., WAYOFF, M., PERRIN, C., (1961); Syndrome de Waardenburg. *J. franc. Oto-rhino-laryng.* 10, 351-355.
- GRIMAUD, R., CORDIER, J., MOURAUX, J.-M., (1961); Le syndrome de Waardenburg. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.* 61, 693-698.
- GRIMAUD, R., CORDIER, R.J., SAUDAX, E., DENERT, M., (1966); Le syndrome de Waardenburg. *Rev. Oto-neuro-ophtal.* 38, 89-91.
- GRIMAUD, R., DENERT, M., (1966); Une famille atteinte du syndrome de Waardenburg. *Rev. Laryng. (Bordeaux)* 87, 323-327.
- HAAS, E.B.H. DE, TAN, K.E.W.P., (1966); Waardenburg's syndrome. *Docum. Ophthal.* (Den Haag) 21, 239-282.
- HAGEMAN, M.E.J., (1974); Het syndroom van Waardenburg in tropisch Afrika. *Ned. T. Geneesk.* 118, 1393-1396.
- HAGEMAN, M.J., DELLEMAN, J.W., (1976); Ophthalmologic and genetic findings in 34 patients with Waardenburg's syndrome. *Ter perse.*
- HAGEMAN, M.J., OOSTERVELD, W.J., (1976); Vestibular findings in 25 patients with Waardenburg's syndrome. *Ter perse.*
- HAMERSMA, H., (1957); The caloric test, a nystagmographical study. *Proefschrift, Amsterdam.*
- HAMMERSCHLAG, V., (1905); Demonstration eines congenitalen taubstummigen Jungen mit hell-blauen Augen, weissem Haarstreifen und rotatorischem Nystagmus. *Msschr. Ohrenheilk.* 39, 554-555.
- HAMMERSCHLAG, V., (1908); Zur Kenntnis der hereditär-degenerativen Taubstummheit. 6. Ueber einen mutmasslichen Zusammenhang zwischen 'hereditärer Taubheit' und 'hereditärer Ataxie'. *Zchr. Ohrenh.* 56, 126-138.
- HANSEN, A.C., ACKAOUY, G., CRUMP, E.P., (1965); Waardenburg's syndrome: report of a pedigree. *J. nat. med. Ass.* 57, 8-12.
- HARPE, P.L. DE LA, (1962); Waardenburg's syndrome. A case report in a South African family. *S. Afr. med. J.* 36, 920-922.
- HAUGEN, L.K., SØHOEL, T., (1968); Hørselsnedsettelse som ledd i et arvelig sykdomsbilde. *T. norske Laegeforen* 88, 165-168.
- HENNING, E.M.B.P., (1928); Ohrenärztliche Untersuchungen von Schülern der Taubstummschulen Schwedens; nebst Bemerkungen zur Frage der Unterrichts der Schwerhörigen. *Almqvist en Wiksele, Uppsala.*
- HILDING, D.A., SUGIURA, A., NAKAI, Y., (1967); Deaf white mink: electron microscopic study of the inner ear. *Ann. Otol. (St. Louis)* 76, 647-663.
- HOEVE, J. VAN DER, (1916); Abnormale Länge der Tränenröhrchen mit Ankyloblepharon. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 56, 232-238.
- HOUGHTON, N.I., (1964); Waardenburg's syndrome with deafness as the presenting symptom. Report of two cases. *N.Z. med. J.* 63, 83-89.
- IGARASHI, M., ALFORD, B.R., COHN, A.M., SAITO, R., WATANABE, T., (1972); Inner ear anomalies in dogs. *Ann. Otol. (St. Louis)* 81, 249-255.
- JAIN, I.S., CHANDER, B., (1963); Waardenburg syndrome. *Orient. Arch. Ophthal.* 1, 318-320.
- JEMMA, S., FAUCI, A., (1964); Syndrome di Waardenburg e Klein e status dysraphicus. *Arch. Ital. Laring.* 72, 115-124.
- JENSEN, J., (1967); Tomography of the inner ear in a case of Waardenburg's syndrome. *Amer. J. Roentgenol* 101, 828-833.
- JENSEN, J., (1969); Malformations of the inner ear in deaf children. *Acta Radiol. (Stockh.) Suppl.* 286, 1-95.
- JOHN, I., (1935); Ein Beitrag zur Vererbung der angeborenen, unkomplizierten Blepharophimosis. *Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal.* 133, 60-66.
- JÖHR, P., (1953); Valeurs moyennes et limites normales, en fonction de l'âge, de quelques mesures de la tête et de la région oculaire. *J. Génét. hum.* 2, 247-282.
- JONGKEES, L.B.W., (1953); Ueber die Untersuchungsmethoden des Gleichgewichtsorgans. *Fortschr. Hals-, Nas-, Ohrenheilk. (Basel)* 1, 1-147.
- JONGKEES, L.B.W., (1960); Some remarks on the function of the vestibular organ. *J. Laryng.* 74, 511-530.
- JONGKEES, L.B.W., PHILIPSZON, A.J., (1964); Electronystagmography. *Acta otolaryng. (Stockh.) Suppl.* 189, 1-111.
- JØRGENSEN, M.B., KRISTENSEN, H.K., BUCH, N.H., (1964); Thalidomide-induced aplasia of the inner ear. *J. Laryng.* 78, 1095-1101.
- KADOWAKI, J., SHIONO, H., NONAKA, T., (1969); Waardenburg's syndrome. *Jap. Pediat. (Jap.)* 22, 663-666.
- KANZAKI, J., SUZUKI, Y., HOMMURA, Y., INO, T., NAMEKI, H., (1971); Vestibular function and radiological findings in Waardenburg's syndrome. *Pract. otologica (Kyoto)* 64, 1439-1444.
- KATTULA, S., (1964); Waardenburg syndrome. A study of a family with one child manifesting all the characteristics. *J. oto-laryng. Soc. Aust.* 1, 307-312.
- KEIZER, D.P.R., (1952); Een nieuwe vorm van congenitale doofheid (syndroom van Waardenburg). *Ned. T. Geneesk.* 96, 2541-2543.

- KENYA SOCIETY FOR DEAF CHILDREN, THE, (1974); P.O. Box 42306, Nairobi, Kenya. Persoonlijke mededeling van één der bestuursleden.
- KLEIN, D., (1947); Albinisme partiel (leucisme) accompagné de surdimutité, d'ostéomyo-dysplasie, de raideurs articulaires congénitales multiples et d'autres malformations congénitales. Arch. Klaus Stift. Vererb.-Forsch. 22, 336-342.
- KLEIN, D., (1950); Albinisme partiel (leucisme) avec surdi-mutité, blépharophimosis et dysplasie myo-ostéo-articulaire. Helv. paediat. Acta 5, 38-58.
- KLENKA, L., (1956); Waardenburguv syndrom. Čs. Oftal. 12, 270-275.
- KOCH, H., HENRIKSSON, N.G., LUNDGREN, A., ANDRÉN, G., (1959); Directional preponderance and spontaneous nystagmus in eye-speed recording. Acta oto-laryng. (Stockh.) 50, 517-525.
- KONIGSMARK, B.W., (1971); Hereditary congenital severe deafness syndromes. Ann. Otol. (St. Louis) 80, 269-288.
- KONIGSMARK, B.W., (1972); Hereditary childhood hearing loss and integumentary system disease. J. Pediat. 80, 909-919.
- LARBRE, F., (1961); Le syndrome de Waardenburg. Pédiatrie 16, 199-200.
- LAVERGNE, M.G., (1959); Problème d'eugénisme posé par une famille atteinte du syndrome de Waardenburg-Klein. Bull. Soc. belge Ophtal. 122, 403-407.
- LAVERGNE, M.G., (1961); Problème d'eugénisme posé par une famille atteinte du syndrome de Waardenburg-Klein. J. Génét. hum. 10, 80-85.
- LEONARDI, E., (1931); Sull'anomala lunghezza dei canalini lacrimali e su alcune variazioni di posizione ed ampiezza della rima e della radice nasale. Boll. Oculist. 10, 165-190.
- LEWIS, P.M., (1963); Waardenburg's syndrome. Amer. J. Ophthalm. 56, 149-150.
- LINDENOV, H., (1945); The etiology of deaf-mutism. Einar Munksgaard, Copenhagen.
- LITTLE, C.C., (1950); Coat color genes in rodents and canines. Quart. Rev. Biol. 33, 103-137.
- LLARDENT, R.V., ROCA DE VINALS, A.J.M., (1962); Aportacion de un caso de síndrome de Waardenburg. Acta oto-rino-laring. ibero-amer. 13, 174-177.
- MADIGNIER-BOURRON, M., (1966); Contribution à l'étude du syndrome de Waardenburg-Klein. Proefschrift, Lyon.
- MAHAJAN, C.M., MEHTA, S., (1969); Waardenburg's syndrome. Indian J. Pediat. 36, 11-12.
- MAIR, I.W.S., (1973); Hereditary deafness in the white cat. Acta oto-laryng. (Stockh.) Suppl. 314, 1-48.
- MALLARDI, A., CALZARETTI, M., (1971); Syndrome di Waardenburg. Minerva pediat. 23, 1560-1561.
- MAJUMDAR, D.K., (1969); Waardenburg's syndrome. Report of a case with family studies. Indian. J. Pediat. 36, 483-485.
- MARCUS, R.E., (1968); Vestibular function and additional findings in Waardenburg's syndrome. Acta oto-laryng. (Stockh.) Suppl. 229, 1-30.
- MARCUS, R.E., (1969); Recognition and diagnosis of hereditary deafness with tomographic correlations. Trans. Amer. Acad. Ophthalm. Otolaryng. 73, 409-419.
- MARCUS, R.E., VALVASSORI, G., (1970); The cochleo-vestibular apparatus; radiologic studies in hereditary and familial hearing loss. Int. Audiol. (Leiden) 9, 95-102.
- MARTIN, R., SALLER, K., (1962); Lehrbuch der Anthropologie. Fischer, Stuttgart.
- MARQUET, J., CARPENTIER, P.J., WILLEMOT, J., (1966); Hypochromies, surdi-mutité et hérédité (étude de six familles). Cahiers d'oto-rhino-laryng. 1, 47-66.
- MARX, P., BERTRAND, J., (1968); Un cas de syndrome de Waardenburg-Klein. Bull. Soc. Ophtal. Fr. 68, 444-447.
- MATSUYAMA, S., MIYAGI, I., TAMURA, H., OHNUMA, T., SUGAWARA, H., (1967); 'A case of interoculo-irido-dermato-auditory syndrome (Waardenburg)', Rinsho Ganka 21, 643-647.
- MAZZINI, G., (1924); Albinismo parziale ereditario a lunga discendenza. Riv. Biol. 6, 413-439.
- MCDONALD, R., HARRISON, V.C., (1965); The Waardenburg syndrome. Clin. Pediat. (Phila.) 4, 739-744.
- McKENZIE, J., (1958); The first arch syndrome. Arch. Dis. Child. 33, 477-486.
- MELLO E OLIVEIRO, H. DE, GARCIA, F.N., (1968); Síndrome de Waardenburg. Rev. bras. Oftal. 27, 15-23.
- MENDE, I., (1926); Ueber eine Familie hereditär degenerativer Taubstummer mit mongoloïden Einschlag und teilweisem Leukismus der Haut und Haare. Arch. Kinderheilk. 79, 214-222.
- MERRIAM, G.R., FOCHT, E.F., (1957); A clinical study of radiation cataracts and the relationship to dose. Amer. J. Roentgenol. 77, 759-785.
- MEYER, R., WALKER, J.C. Jr, (1964); Waardenburg's syndrome. Plast. reconstr. Surg. 34, 363-367.
- MILA, J.J., (1965); Síndrome de Waardenburg. Arch. Pediat. Urug. 36, 82-87.
- MIZUKOSHI, O., UNO, M., TOJO, Y., YANAGAWA, (1958); 'A case of deafmutism with pigmentary disorders of the eyes'. Otolaryngology (Tokyo) 7, 261-263.
- MOHAMMED, M.A.A., (1971); Inter-oculo-auditory dysplasia (Waardenburg Van der Hoeve Halbertsma syndrome). Bull. Ophthalmol. Soc. Egypt. 64, 333-337.
- MOUNIER-KUHN, P., GAILLARD, J., CHESSEBEUF, L., ROBERT, J.M., PERSILLON, A., MORGON, A., (1958); Albinisme partiel et surdi-mutité. J. franc. Oto-rhino-laryng. 8, 915-919.
- MOURAUX, J.-M., (1962); Le syndrome de Waardenburg. Proefschrift, Nancy.
- NACHTSHEIM, H., (1940); Die Erbanlagen des Säugetierauges. II Die pigmentierung. in: Handbuch der Erbbiologie des Menschen. Vol III, 549-555.
- NAGATANI, K., (1958); A case of congenital deafmutism combined with onesided heterochromia iridis congenita et fundus oculi albinoticus. Zibi I. Koka Rinsyo 51, 717-720.
- NAJMAN, E., REINER-BANOVAC, Z., SCHMUTZER, Ij. Ivić, Z., CUPAK, K., (1968); Waardenburgov sindrom. An. Bolnice 'Dr. M. Stoj.' 7, 290-298.
- NEMANSKY, J., HAGEMAN, M.J., (1975); Tomographic findings in the inner ears of 24 patients with Waardenburg's syndrome. Wordt binnenkort gepubliceerd in de Amer. J. Roentgenol.
- NICOLAISSEN, B., (1962); geciteerd door Aasved.
- NOMURA, Y., ISHII, T., (1963); One case of Waardenburg's syndrome. Otolaryngology (Tokyo) 35, 117-120.
- OGUCHI, Y., (1969); 'Waardenburg syndrome with blepharoptosis'. Jap. J. clin. Ophthalm. 23, 1391-1396.
- OGURA, (1968); geciteerd door Marcus.
- OHKURA, K., MATSUDA, T., ORITA, T., OCHIAI, Y., SUZUKI, K., (1963); A pedigree of Waardenburg's syndrome. Jap. J. hum. Genet. 8, 70-71.
- OOSTERVELD, W.J., JAMES, J., BOELES, J.Th.F., GROEN, J.J., JONGKEES, L.B.W., VLIET, A.G.M. VAN, (1972); Duizeligheid. Stafleu, Leiden.
- OWSLEY, P.J., (1962); A study of intelligence and achievement among children exhibiting symptoms of the Waardenburg syndrome. Volta Review 64, 429-431.
- PANDIT, M.M., VENKATESH, A., TIRUMALA RAO, P., (1967); Waardenburg's syndrome in an indian family. Indian Pediat. 4, 267-271.

PANTKE, O.A., COHEN, M.M., Jr., (1971); The Waardenburg syndrome. Birth Defects: Original Article Series 7, 147-152.

PAPAZOV, G., (1967); Waardenburg syndrome. Vãtrechin Bol. 6, 107-113.

PARTINGTON, M.W., (1959); An english family with Waardenburg's syndrome. Arch. Dis. Child. 34, 154-157.

PARTINGTON, M.W., (1964); Waardenburg's syndrome and heterochromia iridum in a deaf school population. Canad. med. Ass. J. 90, 1008-1017.

PARTSCH, C.J., (1962); Hereditäre Taubheit beim Syndrom nach Waardenburg-Klein. Z. Laryng. Rhinol 41, 752-762.

PAUFIQUE, L., RAVAUULT, M.-P., MORGON, A., (1964); A propos du syndrome de Waardenburg-Klein. Bull. Soc. Ophtal. Fr. 64, 694-696.

PELICANO, C., (1967); Contributo casistico sulla malattia di Waardenburg. Infanz. anorm. 77-78, 427-433.

PESTEL, M., (1963); Le syndrome de Waardenburg. Presse méd. 71, 572.

PHELPS, P.D., (1974); Congenital lesions of the inner ear, demonstrated by tomography. Arch. Otolaryng. 100, 11-18.

PINCA, A., (1965); Sopra un caso sporadico di sindrome di Waardenburg. Arcisped. S. Anna Ferrara 18, 1095-1102.

PIRODDA, A., BONOMI, L., CRICCHI, M., PUXEDDU, P., (1961); Contributo alla conoscenza della sindrome di Waardenburg e Klein. Ann. Ottal. 87, 401-426.

PIRODDA, A., BONOMI, L., CRICCHI, M., (1965); Contributo alla conoscenza della sindrome di Waardenburg-Klein. Boll. Oculist. 44, 240.

POROT, M., FILIU, M., (1959); Un syndrome curieux. Surdi-mutité, hétérochromie irienne et comitalité. Presse. méd. 67, 1709.

POROT, M., FILIU, M., (1959); Surdi-mutité et hétérochromie oculaire congénitale (Un cas). Rev. Oto-neuro-ophtal. 31, 380-381.

POROT, M., FILIU, M., (1959); Un deuxième cas de surdi-mutité avec hétérochromie irienne et épilepsie. Rev. Oto-neuro-ophtal. 31, 481-483.

POROT, M., GIRARD, J., FILIU, M., (1967); Hétérochromie irienne, surdi-mutité et anomalies electroencefalographiques. Rev. Neuropsychiat. inf. 15, 359-364.

PRYOR, H.B., (1969); Objective measurement of interpupillary distance. Pediatrics 44, 973-977.

PRYOR, H.B., (1971); A case of Waardenburg's syndrome. Amer. J. Dis. Child. 122, 177-178.

PUXEDDU, P., PIRODDA, A., (1965); Sindrome di Waardenburg-Klein con interessamento dell'apparato vestibolare. Riv. oto-neuro-oftal. 40, 1-14.

RAPPOPORT, A.S., (1970); A coloured family showing features of Waardenburg's syndrome. S. Afr. med. J. 44, 412-413.

RAY, D.K., (1961); Waardenburg's syndrome. Brit. J. Ophthal. 45, 568-569.

REED, W.B., STONE, V.M., BODER, E., ZIPRKOWSKI, L., (1967); Pigmentary disorders in association with congenital deafness. Arch. Derm. 95, 176-186.

REISNER, W., GOSEPATH, J., (1973); Schädeltomographie. Thieme, Stuttgart.

ROBERTS, S.R., (1967); Color dilution and hereditary defects in collie dogs. Amer. J. Ophthal. 63, 1762-1775.

ROBINSON, G.C., MILLER, J.R., SOEPARDAN, L.I., (1965); Waardenburg's syndrome: The risk of recurrence of congenital deafness in a kindred. J. Pediatr. 67, 491-495.

ROBINSON, G.C., WRIGHT, V.J., (1968); Sensorineural hearing loss and congenital heterochromia iridum. Amer. J. Dis. Child. 116, 106-109.

ROBINSON, G.C., WRIGHT, V.J., (1969); Sensorineural hearing loss and congenital heterochromia iridum. Amer. J. Dis. Child. 117, 371.

ROUX, Ch., BAHEUX, G., GAULIER, M., CALDERA, R., SOEPARDAN, L., (1970); Le syndrome de Waardenburg. Une observation familiale portant sur quatre générations et vingt trois sujets. Ann. Génét. 13, 125-128.

ROZYCKI, D.L., RUBEN, R.J., RAPIN, I., SPIRO, A.J., (1971); Autosomal recessive deafness associated with short stature, vitiligo, muscle wasting and achalasia. Arch. Otolaryng. 93, 194-197.

RUBEN, R.J., (1971); Some syndromes of deafness associated with ophthalmologic disorders in children. Trans. Penn. Acad. Ophthal. 24, 121-122.

RUGEL, S.J., KEATES, E.U., (1965); Waardenburg's syndrome in six generations of one family. Amer. J. Dis. Child. 109, 579-583.

RYSENAER, L., (1967); Le syndrome de Waardenburg. Acta oto-rhino-laryng. belg. 21, 167-178.

SAANE, C.J. VAN, (1970); Enkele methoden tot provoceren van nystagmus-hyperventilatie, valsvaltest en nekdraaien-en hun klinische betekenis. Proefschrift, Amsterdam.

SACHS, R., (1964); Dystopie du canthus interne associée à une forme fruste du syndrome de Rocher-Sheldon. Ann. Oculist. (Paris) 197, 627-683.

SANDBERG, L.E., TERKILDSEN, K., (1965); Caloric tests in deaf children. Arch. Otolaryng. 81, 350-354.

SCHÖNE, D., HAUSCHILD, G., WÄSSER, S., (1968); Waardenburg-Syndrom (Dyscephalosyndactylie). Ein Fallbeitrag. Visum (München) 3, 74-76.

SCHULZE, W., GANZ, H., (1972); Hörstörungen beim Waardenburg-Syndrom. H.N.O. (Berl.) 20, 203-207.

SCOTT, F.P., BEUKERING, J.A. VAN, (1962); The Waardenburg syndrome. Report of an abortive case. S. Afr. med. J. 36, 299-300.

SETTELMAYER, J.R., HOGAN, M., (1961); Waardenburg's syndrome-Report of a case in a non-Dutch family. New. Engl. J. Med. 264, 500-501.

SHAMBAUGH, G.E., (1930); Statistical studies of children in public schools for deaf. Arch. Otolaryng. 12, 190-194.

SHIONO, H., BANDOU, K., KADOWAKI, J., (1969); Clinical, dermatoglyphic and chromosomal study of Waardenburg's syndrome. Tohoku J. exp. Med. 99, 45-50.

SIEBENMANN, F., (1904); Grundzüge der Anatomie und Pathogenese der Taubstummheit. Wiesbaden.

SIEDLANOWSKA-BRZOSKO, H., BLAIM, A., (1965); Zespól. Waardenburga. Otolaryng. pol. 19, 143-147.

SILENZI, M., (1968); Osservazione sopra un raro caso: associazione della sindrome di Waardenburg con l'ipertelorismo di Greig. Riv. Clin. pediat. 81, 321-338.

SIMPSON, J.L., FALK, C.T., MORILLO-CUCCI, G., ALLEN, F.H., Jr., GERMAN, J., (1974); Analysis for possible linkage between the loci for the Waardenburg syndrome and various blood groups and serological traits. Hum. Gen. 23, 45-50.

SINABULAYA, P.M., (1972); Waardenburg's syndrome. E. Afr. med. J. 49, 693-695.

SINGH, R.W., OHRI, U.K., BINANI, B.R., (1972); Waardenburg's syndrome; a case report. Pediatr. Clin. India. 7, 169-170.

SOUSSI, J., (1965); The incidence of blue eyes in South African negroes with special reference to the Waardenburg syndrome. S. Afr. J. med. Sci. 61, 243-251.

SOUSSI, J., (1968); The incidence of light eye-colour in South African Bantu speaking negroids with particular emphasis on the Klein-Waardenburg syndrome. Thèse dactyl. Johannesburg.

SOUSSI, J., (1974); Light-eyed negroes and the Klein-Waardenburg syndrome. Macmillan, London.

STANNUS, H., (1931); geciteerd door ELLIS.

STELLINGEN

I

Het syndroom van Waardenburg bestaat uit 2 genetisch verschillende ziektebeelden, die klinisch onderscheiden kunnen worden in een syndroom met dystopia canthorum (naar lateraal verplaatste binnenhoeken) en in een syndroom zonder dystopia canthorum.

II

Beperking van abortus provocatus tot de eerste 12 weken van de zwangerschap is ongewenst omdat prenataal chromosomaal onderzoek pas ná de 15de week van de zwangerschap mogelijk is.

III

Voor de bestrijding van kanker heeft men in Nederland veel geld over (ruim 70 miljoen gulden bij de actie Geven voor Leven in 1974), maar aan het vergroten van de kans om kanker te krijgen wordt nog veel meer besteed (in 1974 ongeveer 2500 miljoen gulden voor de aankoop van rookwaren).

IV

Bij zuigelingen dienen gehoorstoornissen en oogafwijkingen systematisch opgespoord te worden.

V

De vervanging van het woord patiënt door cliënt kan niet tot een zinvolle bijdrage aan de geestelijke gezondheidszorg gerekend worden.

VI

Bij de behandeling van een patiënt met rinosclerom overweeg men, naast de behandeling met medicamenten, ook chirurgische verwijdering van het rinosclerom weefsel.

VII

De termijn van 2 jaar voor toediening van anticoagulantia ná een hartinfarct, is willekeurig gekozen.

Lit: Vreeken, J., (1974); N.T. Geneesk. 118, 1966-1969.

VIII

Het woord ceruminoom moet vermeden worden omdat een cerumen klier tumor niet altijd goedaardig is.

IX

'Wildlife Utilization' in Afrika, veeteelt met inheemse wilde (hoefdieren in plaats van met rundvee, verdient aanbeveling.

X

De chirurgische behandeling van de ziekte van Ménière dient vermeden te worden.

XI

Bij het preoperatieve onderzoek van patiënten bij wie een (adeno) tonsillectomie gedaan zal worden, moet aandacht geschonken worden aan de Hageman factor.

XII

Spelers in het betaalde voetbal behoren hun naam duidelijk zichtbaar op hun shirt te dragen.