

ERFELIJKE AANGEBOREN DOOFHEID
IN ZUID-HOLLAND

B. J. M. AULBERS - ERFELIJKE AANGEBOREN DOOFHEID IN ZUID-HOLLAND

B. J. M. AULBERS

ERFELIJKE AANGEBOREN DOOFHEID
IN ZUID-HOLLAND

ERFELIJKE AANGEBOREN DOOFHEID IN ZUID-HOLLAND

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT
TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE
UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM OP
GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS,
DR. J. KOK, HOOGLERAAR IN DE FACULTEIT
DER WIS- EN NATUURKUNDE, IN HET
OPENBAAR TE VERDEDIGEN IN DE AULA
VAN DE UNIVERSITEIT OP DONDERDAG
8 OKTOBER DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

BERNARD JOSEPH MARIE AULBERS

GEBOREN TE 'S-GRAVENHAGE

PROMOTOR: PROF. DR. L. B. W. JONGKEES

Ter nagedachtenis van mijn vader

Aan mijn moeder

Aan mijn vrouw en kinderen

VOORWOORD

Het is immer een goede gewoonte de eerste bladzijden van een academisch proefschrift te wijden aan woorden van dank. Degene, die deze bladzijden in verschillende proefschriften leest, is wellicht geneigd in de gebruikte termen slechts versleten uitdrukkingen te zien. Doch de schrijver van deze bladzijden, die juist zijn proefschrift voltooid heeft, voelt zich gedrongen zijn dankbaarheid te uiten jegens allen, die hem in zijn ontwikkeling en wetenschappelijke vorming hebben bijgestaan en daarbij schiet zijn woordenschat vaak tekort om van zijn oprechte waardering blijk te geven.

In de eerste plaats gaat mijn innige dankbaarheid uit naar mijn ouders, die door hun toewijding en liefde zoveel hebben bijgedragen tot mijn ontwikkeling als mens en als arts. Met dit proefschrift moge ik in het bijzonder de nagedachtenis van mijn vader eren, die mij steeds heeft voorgehouden, dat een academische studie zonder doctorstitel onvoltooid blijft. Zijn levenswijze is voor mij een sterk voorbeeld geweest.

Gaarne betuig ik U, oud-hoogleraren, hoogleraren en docenten aan de Universiteit van Amsterdam, mijn welgemeende dank voor het onderwijs, dat ik van U mocht ontvangen.

Hooggeleerde JONGKEES, hooggeachte promotor, de besprekingen, die ik met U mocht hebben, waren voor mij steeds een stimulans om het onderzoek voort te zetten. Met grote belangstelling hebt U het onderzoek geleid en mij er telkens voor behoed op zijwegen te verdwalen. Daarnaast had U immer een open oog voor de moeilijkheden, die een medicus practicus met geringe ervaring ondervindt bij het verrichten van wetenschappelijk werk. Het is voor mij een grote voldoening, dat U de taak van promotor van deze dissertatie op U hebt genomen.

Hooggeleerde DE FROE, bij het raadplegen van de literatuur is men vaak geneigd over de verschillende termen heen te lezen zonder de betekenis ervan voldoende in zich op te nemen. Door de correcties, die U in het proefschrift hebt aangebracht, hebt U mij gewezen op het belang van een juist gebruik van de genetische terminologie. Bij mijn dank jegens U moge ik ook Uw medewerker, de heer JANSSEN betrekken.

Zeergeleerde VAN DEN BOSCH, zonder aarzelen mag ik U als mentor van het gehele onderzoek beschouwen. Met groot enthousiasme hebt U mij wegwijs gemaakt in de antropogenetica. Telkens wanneer het onderzoek dreigde vast te lopen, wist U voor mij een uitweg te vinden. Zonder Uw adviezen en bemiddeling was dit proefschrift niet tot stand gekomen.

Hooggeleerde KOSTEN en Weledelgestrengte VAN OS, toen ik begon met het audiometrisch onderzoek, had ik er geen vermoeden van, welke fysische problemen zich zouden voordoen. Uw heldere uiteenzettingen en deskundige adviezen omtrent het audiometrisch onderzoek hebben mij behoed voor dwalingen op fysisch gebied.

Zeergeleerde HULK, door het opsporen van de literatuur over erfelijke doofheid hebt U mijn taak aanzienlijk verlicht.

Geachte Mevrouw VAN DEN BOSCH-NORD THOMSON, slechts degene, die U aan de genealogische arbeid heeft gezien, kan beseffen, hoeveel toewijding, nauwgezetheid en volharding vereist zijn voor het opstellen van stambomen. Mijn bijzondere lof geldt de wijze, waarop U dit ingewikkeld puzzelwerk voor mij hebt verricht.

Geleerde NAS, DE JONGE en VAN LEEUWEN, ik ben U zeer erkentelijk voor de berekeningen en statistische verwerking van het cijfermateriaal in dit proefschrift.

Geleerde VAN TULDER, Uw denkbeelden over verschillende vraagstukken hebben mij vele nieuwe perspectieven opgeleverd, waarvan ik in dit proefschrift een dankbaar gebruik heb kunnen maken.

Zeergeleerde VAN STRAATEN, door het kritisch lezen van de proefdrukken hebt U mij een grote dienst bewezen.

Geachte Mej. PRAK, ik moge U mijn grote waardering uiten voor Uw onmisbare administratieve hulp, speciaal bij het verzamelen van de gegevens van de dovenscholen.

Met erkentelijkheid vermeld ik nog de personen en instanties, die mij op verschillende wijzen behulpzaam waren:

de Gezondheidsorganisatie T.N.O., die voor dit onderzoek welwillend subsidies heeft verleend,

de directies van de dovenscholen voor de inzage van de gegevens over hun leerlingen en oud-leerlingen,

de familieleden van de doven en de patiënten uit mijn eigen praktijk, die zich lieten onderzoeken,

de bibliothecaris van de Technische Hogeschool te Delft voor de vlotte wijze, waarop ik de beschikking kon krijgen over de gevraagde literatuur, het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde te Leiden en de firma STÖPLER te Utrecht, die mij bij de aanvang van het onderzoek belangeloos een audiometer ter beschikking stelde.

Ten slotte een woord van oprechte dank aan mijn lieve vrouw. Zoals altijd ben je ook bij het samenstellen van dit proefschrift mijn grote steun geweest. Met vreugde heb je mij aangemoedigd en vele avonden schrijfwerk verricht. Jouw voortdurende interesse voor dit onderzoek is mijn grootste stimulans geweest voor het voltooien van het proefschrift.

INHOUD

	pag.
1 Inleiding	11
2 Onderzoek van de erfelijkheid bij de mens	13
2.1 Enige begripsbepalingen uit de erfelijkheidsleer	13
2.2 Verschillende wijzen van erfelijke overdracht	14
2.3 Verhouding tussen homozygoten en heterozygoten bij recessieve overdracht	18
2.4 Multipel allelisme en multifactoriële overdracht	19
2.5 Invloed van de bloedverwantschap van de ouders bij recessieve overdracht	21
3 Onderzoek van het gehoor	22
3.1 Onderzoek van het gehoor zonder audiometer	22
3.2 Principes van het audiometrisch onderzoek	23
3.3 Invloeden van geluiden in de omgeving bij het opnemen van audiogrammen	26
3.4 Onderzoek van het gehoor bij ongeselecteerde groepen uit de bevolking	28
3.5 Onderzoek van de schadelijke inwerking van lawaai op het gehoor	29
4 Erfelijke doofheid	31
4.1 Oorzaken van vroeg ontstane doofheid	31
4.2 Kliniek en pathologische anatomie van erfelijke doofheid	32
4.3 Pathogenese van erfelijke doofheid	33
4.4 Onderscheid tussen erfelijke en niet-erfelijke doofheid	34
4.5 Maatstaven voor de diagnostiek	37
4.6 Wijzen van erfelijke overdracht bij doofheid	38
4.7 Gehooronderzoek bij familieleden van erfelijke doven	42
4.8 Combinatie van erfelijke doofheid met andere erfelijke aandoeningen	43
4.9 Indeling van de verschillende vormen van erfelijke doofheid	45
4.10 Betrekkingen tussen erfelijke doofheid en andere afwijkingen, die gehoorverliezen kunnen veroorzaken	47
4.11 Percentage erfelijke doofheid	49
5 Opzet en doelstellingen van het onderzoek	52
5.1 Selectie van de onderzochte gezinnen	52
5.2 Genetisch onderzoek van de gezinnen met recessief-erfelijke doofheid, waarvan de ouders horend zijn	52
5.3 Geografische verspreiding. Nader onderzoek van enige stambomen	52
5.4 Gehooronderzoek bij overdragers van een gen voor recessief-erfelijke doofheid	53
5.5 Diagnostiek	54
5.6 Methodiek van het onderzoek	55

	pag.
6 Selectie en indeling van de onderzochte gezinnen	57
6.1 Selectie van de onderzochte gezinnen	57
6.2 Indeling van de 70 onderzochte gezinnen met horende ouders naar de oorzaken van de doofheid bij de kinderen	57
6.3 Indeling van de 52 onderzochte gezinnen met één of twee dove ouders naar de oorzaken van de doofheid en het gehoor van de kinderen	61
7 Genetisch onderzoek van de gezinnen met recessief-erfelijke doofheid, waarvan de ouders horend zijn	68
7.1 Verhouding van horende en dove kinderen in de onderzochte gezinnen	68
7.2 Verhouding van horenden en doven naar het geslacht	70
7.3 Rangnummer van geboorte bij dove en horende kinderen	70
8 Geografische verspreiding. Nader onderzoek van enige stambomen	73
8.1 Geografische verspreiding van de recessief-erfelijke doven over het onderzochte gebied	73
8.2 Stamboom van de onderzochte gezinnen uit Katwijk	76
8.3 Stambomen van de onderzochte gezinnen uit het gebied Y	76
8.4 Families met een merkwaardig overervingspatroon van de doofheid	84
9 Gehoorschoudering bij overdragers van een gen voor recessief-erfelijke doofheid	90
9.1 Gehoorschoudering bij de ouders van erfelijk dove kinderen	90
9.2 Factoren, die het gehoorverlies of de meting daarvan kunnen beïnvloeden	90
9.3 Samenstelling van de controlegroep	94
9.4 Vergelijking van het gehoor van beide groepen	95
9.5 Nadere beschouwingen inzake het gehoor van de familieleden van recessief-erfelijke doven	97
10 Conclusies	102
Samenvatting	106
Summary	108
Résumé	110
Zusammenfassung	112
Lijst van geraadpleegde literatuur	114

1 INLEIDING

Bij de onderhavige studie, gewijd aan de erfelijke aangeboren doofheid, past een woord vooraf ter verantwoording. Objecten van dit onderzoek zijn de gezinnen geweest met één of meer kinderen, die zonder aanwijsbare oorzaak van buiten af een ernstig defect vertonen. In het spraakgebruik heeft voor deze mensen de benaming doofstommen burgerrecht verkregen, doch deze term willen wij zoveel mogelijk vermijden, omdat de stomheid geen essentieel verschijnsel is, doch slechts een gevolg is van de doofheid.

Uitgaande van deze gedachte, beschreef de te Amsterdam praktiserende Zwitserse arts JOHAN CONRAD AMMAN in zijn traktaat „Surdus loquens” (1690) een methode om de zogenaamde doofstommen te leren spreken. Eerst een eeuw later ontwikkelden zich verscheidene systemen om de doofstommen begrip voor en gebruik van de spreektaal bij te brengen. Thans is het onderwijs aan de jeugdige doven zover gevorderd, dat een kind met een vroeg ontstane doofheid een redelijk contact met de wereld van de horenden kan verkrijgen, mits het over een behoorlijk intellect kan beschikken. De term doofstomheid past dus niet meer bij iemand, die met goed gevolg het onderwijs aan een dovenschool heeft gevolgd.

Door een gebrekkige kennis van de oorzaken van de vroeg ontstane doofheid vindt men, vooral in de oudere literatuur, de termen aangeboren en erfelijke doofheid nogal eens door elkaar gebruikt, wat tot begripsverwarring kan leiden. In deze studie hebben wij getracht deze termen zo scherp mogelijk van elkaar te onderscheiden.

Ons onderzoek heeft zich beperkt tot enkele problemen bij de erfelijke aangeboren doofheid. Omdat deze problemen tot het grensgebied van twee geneeskundige specialismen behoren, hebben wij gemeend iets uitvoeriger te moeten ingaan op algemeen-theoretische vraagstukken op het gebied van erfelijkheidsleer en oorheelkunde.

Overigens is dit onderzoek van bescheiden omvang. Een diepgaande studie en een veelvuldig bezoek aan families met erfelijke afwijkingen over vrij grote afstanden zijn voor een huisarts niet goed mogelijk. Van de periferie uit kan men slechts moeizaam de nodige literatuur en gegevens verzamelen. Daarom hebben wij ook dit onderzoek beperkt gehouden tot de provincie Zuid-Holland, waar wij alle gezinnen met erfelijke aangeboren doofheid in de avonduren van Delft uit konden bereiken.

In eerste opzet wilden wij de studie uitsluitend beperken tot een onderzoek naar het gehoor bij horende overdragers van een gen voor aangeboren doofheid. Naar mate wij vorderden, stieten wij op dusdanig interessante gegevens aangaande de overerving van de doofheid, dat wij deze mede in dit onderzoek hebben betrokken.

De problemen van de erfelijkheid en met name van de erfelijke doofheid zijn talrijk en ingewikkeld gebleken, doch deze studie heeft ons persoonlijk een voorliefde bijgebracht voor de antropogenetica, die juist voor de huisarts als geneesheer in het gezin, van groot belang kan zijn.

2 ONDERZOEK VAN DE ERFELIJKHEID BIJ DE MENS

2.1 Enige begripsbepalingen uit de erfelijkheidsleer

Sedert de onderzoekingen van MENDEL, DE VRIES, MORGAN en vele anderen heeft men enig inzicht verkregen omtrent de wijze, waarop bepaalde kenmerken van levende wezens overgebracht worden op het nageslacht. De grondbeginselen van de erfelijkheid zijn eenvoudig, doch men heeft op deze een gecompliceerde erfelijkheidsleer opgebouwd met verschillende wetten.

De feiten en veronderstellingen uit de erfelijkheidsleer zijn voornamelijk ontleend aan de waarnemingen en proeven bij planten en dieren met een groot nageslacht en een snelle generatiewisseling. Bij de studie van de erfelijkheid bij de mens ontmoet men meer moeilijkheden, omdat de mens een klein nageslacht heeft, de generaties 20 tot 40 jaar in leeftijd verschillen en er geen proefnemingen toegelaten zijn. Inmiddels blijkt de erfelijke overdracht bij de mens op analoge wijze te geschieden als bij planten en dieren.

Men heeft kunnen aantonen, dat de erfelijke eigenschappen, die door chromosomen worden overgedragen, door een tweevoudige aanleg worden bepaald, namelijk door één factor, afkomstig van de vader en één factor, afkomstig van de moeder van het individu. Het materiële substraat van de erfelijke aanleg noemt men *genen*. Bij de voortplanting gaat gewoonlijk van ieder genenpaar één gen over op de nakomeling. De genen zijn delen van de *chromosomen* in de celkern en hebben een vaste plaats (*locus*). De verschillende genen, die in een chromosomenpaar een overeenkomstige plaats bezetten, noemt men *allelen*. Bij een individu is dus iedere erfelijke factor vertegenwoordigd door twee allelen.

Wanneer twee gelijke allelen aanwezig zijn op de corresponderende loci van een chromosomenpaar, is het individu homozygoot voor het kenmerk, dat door deze allelen wordt bepaald. Bij verschillende allelen spreekt men van heterozygotie voor een bepaald kenmerk. Alle erfelijke eigenschappen tezamen vormen het *genotype*; zij zijn de potenties tot het doen ontstaan van bepaalde verschijningsvormen. De feitelijke verschijningsvorm is het *fenotype*. Dit is afhankelijk van de aanwezige genen en hun wisselwerking met uitwendige (*exogene*) milieu-factoren.

Het fenotype van één kenmerk bij heterozygoten kan geheel door één allel bepaald worden; dit allel is dan *dominant*, het andere *recessief*.

Werken beide allelen mede aan het tot stand komen van de uiterlijke verschijningsvorm van een heterozygoot, dan spreekt men van intermediaire overdracht. Bij aanwezigheid van beide kenmerken in het fenotype spreekt men van additieve overdracht.

Een recessief gen komt vaak slechts tot uiting in het fenotype, wanneer het in dubbele aanleg aanwezig is, een dominant gen uit zich al in enkele aanleg. De uiting van eenzelfde gen bij verschillende personen kan sterker of zwakker zijn. Men spreekt dan van wisselende *expressiviteit* van het gen. Komt een gen, dat meestal dominant is, niet tot uiting in het fenotype, dan is er sprake van een ontbrekende *penetrantie*. De erfelijke overdracht is dan onregelmatig dominant.

Volgens de recente onderzoeken van Tjio bevat de celkern bij de mens 46 en niet 48 chromosomen, namelijk 22 paren autosomen en 2 geslachtschromosomen of gonosomen, die bij de vrouw gelijk zijn (XX), doch bij de man verschillend (XY).

Het komt meer dan eens voor, dat een afwijking bij een persoon wordt veroorzaakt door een erfelijke anomalie, terwijl deze bij een andere persoon te wijten is aan uitwendige factoren. Zo kan bijvoorbeeld aangeboren doofheid een erfelijke aandoening zijn, maar het kan ook veroorzaakt worden door infectieziekten als rubeola tijdens de zwangerschap (zie 4.1). De exogene aandoening is dan een *fenocopie* van de erfelijke aandoening.

2.2 Verschillende wijzen van erfelijke overdracht

De wijze van erfelijke overdracht van een bepaald kenmerk kan men nagaan aan het voorkomen ervan bij de verschillende leden van eenzelfde familie. Naar mate men meer families onderzoekt en men over meer zorgvuldig genealogisch bewerkte stambomen beschikt, des te zuiverder is de wijze van erfelijke overdracht te bepalen. Deze is verschillend naar gelang men te maken heeft met een dominant of recessief gen, met een zelden of vaak voorkomend gen, met een compleet, incompleet of niet aan een gonosoom gebonden gen.

Een zeldzaam dominant gen komt in het algemeen slechts in heterozygote toestand voor. Bij volledige penetrantie komt het steeds tot uiting in het fenotype. Wanneer de frequentie van het gen bijvoorbeeld 1 op 10.000 personen bedraagt, is de theoretische kans op een dubbele aanleg 1 op 100.000.000 personen, dus uiterst onwaarschijnlijk. Bovendien is het de vraag, of een drager van een dubbele aanleg voor een belangrijk defect levensvatbaar of tot voortplanting in staat is.

Maatstaven voor enkelvoudige dominante erfelijke overdracht van een zeldzaam gen zijn:

1. het kenmerk is in opeenvolgende generaties waar te nemen;
2. één van de ouders draagt het kenmerk over op gemiddeld 50% van de kinderen;
3. wanneer een persoon in de familie het kenmerk mist, zijn zijn nakomelingen er gewoonlijk eveneens vrij van;
4. de kans op het vóórkomen van het kenmerk is voor beide geslachten gelijk.

Een recessief gen kan slechts in homozygote toestand tot uiting komen in het fenotype (genotype rr). Bij een eigenschap, veroorzaakt door een zeldzaam recessief gen zijn de ouders meestal beiden normaal, doch heterozygoot (genotype Dr).

Maatstaven voor enkelvoudige recessieve erfelijke overdracht van een zeldzaam, niet aan het geslachtschromosoom gebonden gen zijn:

1. de ouders en verdere verwanten van de (homozygote) dragers van het kenmerk zijn meestal normaal;
2. gemiddeld bezit 25% van de kinderen van twee heterozygoten het kenmerk;
3. de kans op het vóórkomen van het kenmerk is voor beide geslachten gelijk;
4. bij een huwelijk van twee homozygoten met een recessief-erfelijk kenmerk zijn alle kinderen eveneens homozygoten;
5. er komen bij de ouders van personen met een recessief-erfelijk kenmerk vaker huwelijken van bloedverwanten voor dan onder de bevolking.

Wanneer men het genotype van een persoon met een recessief-erfelijk kenmerk aanduidt met rr, hebben de beide normale ouders het genotype Dr. Bij hun kinderen zijn als genotypen te verwachten:

- 25% DD: normale personen, die het kenmerk niet overdragen;
- 50% Dr: normale personen, die het kenmerk overdragen;
- 25% rr: personen met het kenmerk.

Bij een huwelijk van een normaal persoon (DD) met een, die het kenmerk bezit, (rr), zijn alle kinderen heterozygoot (Dr). Huwt een heterozygoot (Dr) met een persoon, die het kenmerk bezit (rr), dan is er kans op 50% heterozygote en 50% aangetaste kinderen.

Bij een gen, dat gebonden is aan een geslachtschromosoom, kan de wijze van erfelijke overdracht in het algemeen gemakkelijker bepaald worden. Overigens zijn hierbij vele variaties mogelijk. De meest bekende en meest voorkomende overdracht is die van een recessief gen, dat zich bevindt op het niet-homologe deel van het X-chromosoom. Voorbeelden

van deze erfelijkheidsmodus zijn de hemofilie en de rood-groen-kleurenblindheid bij de mens.

Wanneer zulk een abnormaal X-chromosoom tezamen komt met een normaal X-chromosoom, verschijnt het kenmerk niet in het fenotype (normale, overdragende vrouwen). Bij een samentreffen van het abnormale X-chromosoom met een Y-chromosoom verschijnt het kenmerk wel in het fenotype (abnormale mannen). Dezen dragen het kenmerk over op al hun dochters, niet op hun zoons. Van de zoons van deze dochters heeft 50% kans het kenmerk te krijgen en 50% kans ervan vrij te blijven.

Maatstaven voor enkelvoudige recessieve overdracht van een aan het X-chromosoom gebonden gen zijn:

1. het kenmerk is niet in opeenvolgende generaties waar te nemen;
2. mannen met het kenmerk brengen, op zeldzame uitzonderingen na, geen abnormale kinderen voort;
3. mannen met het kenmerk brengen normale dochters voort, die het kenmerk kunnen overdragen; haar zonen hebben 50% kans het kenmerk te vertonen;
4. in de bevolking komen veel meer mannen dan vrouwen met het abnormale kenmerk voor;
5. vrouwen met het abnormale kenmerk in het fenotype hebben een vader, die het kenmerk eveneens bezit en een moeder, die het overdraagt; deze ouders zijn dan meestal bloedverwanten van elkaar, indien er sprake is van een zeldzaam gen.

Andere wijzen van erfelijke overdracht van een aan een gonosoom gebonden gen zijn veel zeldzamer. Zij uiten zich in het algemeen door een opvallend ongelijke verdeling van bepaalde kenmerken over de beide geslachten.

In vele gevallen is de wijze van erfelijke overdracht moeilijk te bepalen. Door verschillende oorzaken kan men afwijkingen van bovengenoemde schema's waarnemen bij een onderzoek naar het voorkomen van bepaalde kenmerken.

Bij een dominant gen heeft men soms te maken met onvolledige penetrantie, zodat de keten van geslachten, die een kenmerk vertonen, ineens onderbroken wordt door een persoon, die het kenmerk wel overdraagt, maar zelf niet vertoont.

Ook de expressiviteit van een bepaald gen in het fenotype kan wisselen in sterkte, leeftijd van ontstaan en het al of niet tezamen voorkomen van andere kenmerken in combinatie. De expressie kan onder invloed staan van het corresponderende allel, de constellatie van andere genen en uitwendige factoren.

Bij recessieve overdracht, waarbij een bepaald kenmerk plotseling hier en daar verschijnt in een familie, kan men zich belangrijke gegevens verschaffen uit de verhouding van de kinderen met en zonder het bijzondere kenmerk. Bij een huwelijk van twee heterozygoten is er theoretisch een kans gelijk aan 25% op een kind met het bijzondere kenmerk. De werkelijke verhouding vertoont ook de variaties, die de kansberekening kent, en zo komen er ook huwelijken van twee heterozygoten voor zonder kinderen, die het kenmerk bezitten en deze blijven onopgemerkt. De verhouding tussen normale en abnormale kinderen in deze gezinnen is dan alleen te bepalen aan de hand van de gegevens over een groot aantal families, waarin eenzelfde erfelijk kenmerk voorkomt (zie 2.3).

Het voorkomen van fenocopieën, zoals bijvoorbeeld bij de aangeboren doofheid, doet de vraag rijzen, of men bij een bepaald persoon te maken heeft met een erfelijke of een exogene aandoening.

Eén bepaald gen hoeft niet altijd verantwoordelijk te zijn voor één bepaald erfelijk kenmerk. Sommige genen kunnen meer kenmerken te voorschijn brengen in het fenotype. Deze kenmerken kunnen bij personen van dezelfde familie wisselen in penetrantie en expressiviteit. Wanneer men twee kenmerken vaker gecombineerd ziet voorkomen dan men op grond van het toeval zou verwachten, kan men zich afvragen, of deze twee kenmerken veroorzaakt worden door éénzelfde gen met wisselende expressiviteit of door twee afzonderlijke genen, die min of meer aan elkaar gekoppeld zijn in hetzelfde chromosoom.

De koppeling kan verbroken worden bij kruisgewijze herrangschikking (crossing-over) van het chromosomenpaar bij de reductiedeling, zoals MORGAN dit bij de *Drosophila melanogaster* aantoonde.

Ook komt het voor, dat er meer dan twee allelen-varianties bestaan voor een bepaalde locus (*multiple allelisme*) of dat twee of meer genen op verschillende loci dezelfde kenmerken bepalen of beïnvloeden (*multifactoriële overdracht*: zie 2.4).

Voor verscheidene erfelijke kenmerken, zoals chorioideo-retinale degeneratie, heeft men meer dan één wijze van erfelijke overdracht kunnen aantonen.

Sommige erfelijke kenmerken openbaren zich al bij of kort na de geboorte, andere daarentegen eerst in het latere leven. In het algemeen blijken dominant-erfelijke aandoeningen later in het leven tot uiting te komen dan recessief-erfelijke. Dit verschijnsel heeft men trachten te verklaren door aan te nemen, dat een persoon met een laat verschijnende erfelijke aandoening meer kans heeft op een nageslacht dan een persoon met een aangeboren of vroeg verschijnende aandoening. Hierbij moge men bedenken, dat een dominant-erfelijke afwijking van geslacht

op geslacht overgaat. Verschijnt deze afwijking op latere leeftijd, dan heeft de persoon vaak al kinderen, voordat de ziekte zich openbaart. Een recessief-erfelijke afwijking komt meestal niet bij de ouders zelf voor.

2.3 Verhouding tussen homozygoten en heterozygoten bij recessieve overdracht

Wanneer men de frequentiekansen van een allelenpaar (A en a) bij een bepaalde bevolking op p en q stelt ($p+q=1$) en men veronderstelt, dat de conceptie van twee geslachtscellen in deze bevolking volgens kansberekening verloopt, verhouden zich de frequenties van de genotypen als

$$p^2 (AA) : 2pq (Aa) : q^2 (aa).$$

Deze regel noemt men de wet van HARDY-WEINBERG. Deze wet gaat alleen op, indien de ontmoeting van de allelen werkelijk volgens kansberekening verloopt, dus indien er geen selectie plaats vindt vóór of tegen een bepaald genotype, de drie genotypen even vruchtbaar zijn en gelijkelijk over beide geslachten zijn verdeeld. Deze verhoudingen heeft men het best kunnen bepalen bij kenmerken, die niet zeldzaam zijn en gemakkelijk herkenbare genotypen bezitten, zoals de bloedgroepen. Bij de verdeling van de bloedgroepen onder een bevolking is er ook geen sprake van positieve of negatieve selectie, zoals dit bij een erfelijke anomalie vaak wel het geval is. Als er niet voldaan is aan de voorwaarden voor de regel van HARDY-WEINBERG, vindt men verhoudingen in de genotypen, die min of meer afwijkend zijn.

Bij een zeldzaam gen met volledige recessiviteit zijn alleen de homozygoten (rr) kenbaar. Als de frequentie van het gen q is, zijn er q^2 homozygoten en $2pq$ heterozygoten te vinden onder de bevolking. Bij een frequentie van $q^2 = \frac{1}{10.000}$ bedraagt het aantal heterozygoten $2pq = \frac{198}{10.000}$, dit is ongeveer 2%, een aanzienlijk aantal.

In het algemeen is de verhouding van de frequenties van homozygoten en heterozygoten bij een recessief gen:

$$\frac{(Dr)}{(rr)} = \frac{2pq}{q^2} = \frac{2p}{q}.$$

De verhouding van het aantal personen met normaal ($DD + Dr$) tot die met afwijkend fenotype is dan:

$$\frac{(DD+Dr)}{(rr)} = \frac{1-q^2}{q^2}.$$

Op deze wijze kan men een schatting maken van het aantal heterozygoten voor een zeldzaam recessief gen bij een bepaalde bevolking. Deze schatting zal des te meer afwijken van het werkelijke aantal naar mate selectie en verschillen in vruchtbaarheid bij verschillende genotypen een grotere rol spelen.

Wat de samenstelling van de gezinnen met zeldzame recessief-erfelijke kenmerken betreft, gaat men uit van twee normale ouders en hun kinderen, die normaal of abnormaal kunnen zijn. De heterozygote dragers van een recessief gen, die geen abnormale kinderen hebben, verdragen zich echter niet: het kenmerk komt alleen tot uiting in het nageslacht.

Bij een huwelijk van twee heterozygoten (Dr) is er een theoretische verwachting van 3 kinderen met fenotype $\hat{D}$ op 1 kind met fenotype $\hat{r}$.

Het feit, dat men te voren uitgaat van de veronderstelling, dat de verhouding van dove en horende kinderen is $p : q = 3 : 1$, bestempelt deze methode als een a priori methode. Wanneer men te maken heeft met twee of meer genen, die in homozygote toestand erfelijke afwijkingen kunnen veroorzaken (zie 2.4) of wanneer de levenskansen van abnormale homozygoten geringer zijn dan die van normale personen, ontstaan er afwijkingen van de 3 : 1 verhouding.

FISHER (1922, 1925) heeft daarom een methode van berekening van de meest aannemelijke waarde („maximum likelihood”) voor deze verhouding uitgedacht en toegepast. Men gaat hierbij uit van de waargenomen verhoudingen van normalen en abnormalen en men berekent dan die waarden voor p en q , die de waargenomen verhoudingen de grootst mogelijke waarschijnlijkheid bieden. Deze a posteriori methode is theoretisch logisch en in de praktijk doeltreffend gebleken.

Bij de berekening van de verhoudingen tussen de aantallen horende en dove kinderen van de door ons onderzochte gezinnen hebben wij deze methode toegepast (zie 7.1).

2.4 Multipel allelisme en multifactoriële overdracht

Verscheidene genen kunnen in meer dan twee variaties op eenzelfde locus in de populatie vóórkomen. Men spreekt dan van multipel allelisme. Het meest bekende voorbeeld in de antropogenetica is het ABO-bloedgroep-systeem, waarvoor men ten minste drie genen (A , B , O) kan aannemen. Bij drie allelomorfe variaties van een gen zijn er zes mogelijke genotypen, bij de bloedgroepen bijvoorbeeld: OO , AO , AA , BO , BB en AB . Latere onderzoeken hebben weer meer variaties van het A -gen aangetoond (A_1 , A_2 en A_3), zodat er ook meer genotypen kunnen voor-

komen. Voor de verschillende allelen bestaat meestal een constante rangorde van dominantie in het fenotype. Voor het ABO-systeem zijn A en B dominant ten opzichte van O, terwijl zij additief ten opzichte van elkaar zijn. Zo kent men vier fenotypen A, B, O en AB. Het vóórkomen van allelomorfe variaties bij de bloedgroepen is niet zo moeilijk te bewijzen, daar het hier frequent voorkomende kenmerken betreft. Moeilijker is het multipel allelisme aan te tonen bij zeldzame genen, die afwijkingen veroorzaken in het fenotype.

In de genetica kent men ook het verschijnsel, dat genen op verschillende loci dezelfde kenmerken kunnen bepalen of de expressie hiervan kunnen beïnvloeden. Deze multifactoriële overdracht treft men vooral aan bij kenmerken, die kwantitatieve grootheden betreffen, zoals lichaamslengte, kleur van de huid en de haren, afmetingen van lichaamsdelen e.d. Multifactoriële overdracht biedt een grote mogelijkheid van variaties van deze frequent voorkomende kenmerken. Deze variaties betreffen dan ook meestal verschillen in uiting van normale kenmerken.

Bij zeldzame abnormale kenmerken heeft men meestal te maken met een al of niet aanwezig zijn van het kenmerk (*alternatieve fenotypen*), al kan de expressie van het abnormale gen beïnvloed worden door andere genen of milieu-factoren. Er is dan ook meestal sprake van eenvoudige erfelijke overdracht. Toch heeft men multifactoriële overdracht ook kunnen aantonen bij zeldzame genen, die afwijkingen van een normale toestand teweeg brengen. Zij komt bij zeldzame recessief-erfelijke kenmerken tot uiting bij huwelijken van twee personen met dit kenmerk.

Wanneer twee personen, die beiden homozygoot zijn voor een zeldzaam recessief-erfelijk gen (*aa*), met elkaar huwen, krijgen al hun kinderen eveneens het kenmerk (*aa*). Kunnen twee factoren *a* en *b* in dubbele aanleg elk het abnormale kenmerk veroorzaken, dan verkrijgen de kinderen uit een huwelijk van twee homozygoten met verschillende genen (*aaBB* × *AAbb*) het genotype *AaBb*, zodat het abnormale kenmerk verborgen blijft. In de hoofdstukken 4 en 8 wordt beschreven, dat multifactoriële overdracht ook bij recessief-erfelijke doofheid kan voorkomen: het verschijnen van horende kinderen bij huwelijken van twee erfelijke doven is meermalen beschreven.

Het vóórkomen van normale kinderen bij ouders, die beiden eenzelfde recessief-erfelijk kenmerk bezitten, kan men behalve door multifactoriële overdracht ook verklaren door *wisseling in dominantie* van de allelen bij de ouders. Door een of andere oorzaak is het abnormale allel, dat gewoonlijk recessief is, nu dominant ten opzichte van de normale partner. Men neemt dan aan, dat een van de ouders heterozygoot is (*Aa*, waarbij *a* in het fenotype verschijnt). Bij een huwelijk met een homozygoot (*aa*)

is de verwachting bij de kinderen 50% *Aa* en 50% *aa*, zodat normale en abnormale kinderen kunnen voorkomen. Ook dit verschijnsel kan men bij erfelijke doofheid aantreffen.

2.5 *Invloed van de bloedverwantschap van de ouders bij recessieve overdracht*

Onder bloedverwantschap in genetische zin verstaat men het bezit van één of meer gemeenschappelijke voorouders van twee personen. Bij het verschijnen van zeldzame recessief-erfelijke kenmerken speelt de eventuele bloedverwantschap van twee echtgenoten een grote rol. Immers bij het bezit van gemeenschappelijke voorouder(s) is de kans groter, dat eenzelfde gen van deze voorouder(s) in dubbele aanleg terechtkomt bij een kind van de onderling verwante ouders. Hoe nauwer deze bloedverwantschap is, des te groter is de kans op recessief-erfelijke afwijkingen bij de kinderen. Deze kans is aan de hand van formules nader te bepalen.

3 ONDERZOEK VAN HET GEHOOR

3.1 *Onderzoek van het gehoor zonder audiometer*

Het oor is het zintuig, dat het vermogen bezit luchttrillingen op te vangen en te verwerken tot prikkels, die door zenuwelementen worden overgebracht op het centrale zenuwstelsel en daar tot bewustzijn van geluid kunnen komen. Ieder geluid, hoe samengesteld ook, kan ontleed worden in een aantal eenvoudige harmonische trillingen. Het orgaan van CORTI in het inwendige oor, dat beschouwd kan worden als het eigenlijke perceptie-orgaan, is in staat in de meeste gevallen een ontleding van een samengesteld geluid tot stand te brengen. Iedere toonhoogte van het geluid heeft een eigen plaats van perceptie in het inwendige oor. Ook verschillen in intensiteit worden door het oor geregistreerd.

De methoden, die de onderzoeker een indruk moeten geven omtrent het gehoor van een proefpersoon, hebben twee nadelen gemeen. Zij vereisen namelijk de aandacht en een zekere intelligentie van de proefpersoon. Bovendien bezit het gehoororgaan de eigenschap, dat een aangeboden zwak geluid niet of onvoldoende gehoord wordt door de aanwezigheid van andere geluiden in de omgeving (maskering van het geluid). Slechts door een combinatie van audiometrisch en elektroencefalografisch onderzoek in een geluidarm vertrek zou men theoretisch in staat zijn de invloeden van subjectieve aandacht te ontgaan en een objectieve meting van het gehoor te verrichten.

In de praktijk gebruikt men de volgende methoden van onderzoek:

1. de fluisterspraak en de gewone spraak; dit is de meest eenvoudige methode. Daar de intensiteiten van de gewone spraak van verschillende personen sterk uiteenlopen, gebruikt men meestal de fluisterspraak. Men meet dan de afstand, waarop bepaalde gefluisterde klanken nog waarneembaar zijn. Hoge klanken kunnen verder voortgedragen worden dan lage. Een normaal horend mens kan alle gefluisterde klanken in een geluidarm vertrek verstaan op 6 meter afstand. De fluisterspraak is een ruwe, doch ondanks alle erop uitgeoefende kritiek een voor de dagelijkse praktijk wel bruikbare methode.
2. de bepaling van boven- en benedengrenzen van het gehoor. Deze methode geeft alleen inlichtingen over het frequentiegebied, waarvoor het oor gevoelig is. Dit gebied strekt zich op de kinderleeftijd uit

van 12 tot circa 20.000 Hz, in de ouderdom van 16 tot circa 8000 Hz of nog lager. De benedengrens wordt bepaald met grote stemvorken, de bovengrens met het fluitje van GALTON-EDELMANN of een longitudinaal trillende snaar van verschillende lengte (monochord van STRUIJCKEN).

3. het uitklinken van stemvorken. Deze brengen zuivere tonen van een bepaalde frequentie voort. Door het meten van de tijd tot of van de amplitude van de stemvork op het ogenblik, dat deze juist niet meer wordt gehoord, krijgt men een indruk over de gevoeligheid van het oor voor intensiteiten van het geluid van zuivere tonen. Deze methode is zeer omslachtig en vereist veel aandacht en geduld en heeft hierdoor geen hoge graad van betrouwbaarheid.

4. Stemvorkproeven om inlichtingen te verkrijgen over de beengleiding. Men gebruikt in de praktijk meestal de stemvork voor 512 Hz. Door de proef van WEBER vergelijkt men de beengleiding van beide oren, door die van RINNE de been- en luchtgeleiding, door die van SCHWABACH de beengleiding van de proefpersoon met die van de onderzoeker. De proef van SCHWABACH gaat uit van de veronderstelling, dat de onderzoeker zelf een normale beengleiding bezit. De stemvorkproeven geven een indruk omtrent de functie van het geluidgeleidend en percipiërend deel van het gehoororgaan in hun onderlinge verhouding.

De toepassingen van de elektro-akoestische audiometrie heeft de methoden van gehooronderzoek aanzienlijk uitgebreid en vereenvoudigd. De audiometrie maakt een snel en betrouwbaar onderzoek van het gehoor voor vele frequenties en intensiteiten mogelijk, doch vereist een vrij kostbaar apparaat.

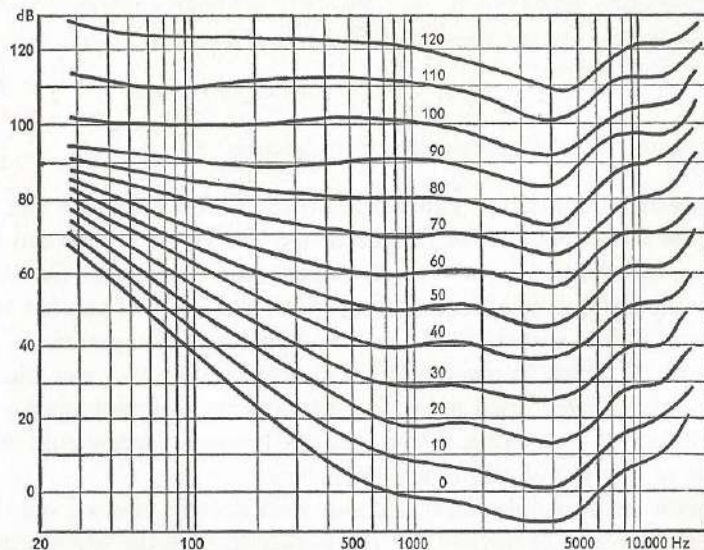
3.2 *Principes van het audiometrisch onderzoek*

De meeste audiometers zijn opgebouwd uit twee ketens van radio-buizen, die als toongenerator fungeren. De ene keten brengt een trilling voort van constante frequentie, de andere van variabele. De voortgebrachte zuivere toon heeft een trillingsgetal, dat gelijk is aan het verschil in trillingsgetallen van de beide ketens. Behalve de frequentie is ook de sterkte van de tonen te regelen. Voor het vaststellen van een maat voor de toonsterkten heeft men gebruik gemaakt van de fysiologische eigenschappen van de gehoorzin. De frequenties worden uitgedrukt in hertz (Hz), dit is het aantal trillingen per seconde.

De meest gebruikelijke methode van audiometrie, die wij ook bij ons onderzoek hebben toegepast, is de bepaling van de *drempelwaarden* voor verschillende tonen; dit zijn de minimale sterkten, waarbij deze

tonen nog juist hoorbaar zijn. De gemeten drempelwaarden worden vergeleken met die van een standaard-gehoor. Uitgedrukt in fysische eenheden van geluidsdruk liggen de drempelwaarden niet even hoog voor verschillende tonen. Bij 1000 Hz is zij 2×10^{-4} dyne per cm^2 . Bij iets hogere frequenties blijkt het normale oor het gevoeligst te zijn. Als *standaard-gehoor* neemt men dan aan de modale waarden van de minimale sterkten voor het gehoor van normale personen tussen 18 en 30 jaar. Hierop heeft men de nullijn van de audiometer geijkt.

Voor het waarnemen van sterkten boven de gehoordrempel geldt in zeer grove benadering de wet van WEBER-FECHNER, die aanneemt, dat de sterkte van de geluidsindruk toeneemt evenredig aan de logaritme van de aangeboden geluidsenergie. Om wille van dit fysisch-fysiologisch parallelisme drukt men de verhouding van de sterkten van twee tonen meestal uit in *decibels* (dB); dit zijn tienden van de $^{10}\log$ van de verhouding in geluidssterkte van twee tonen. De decibelschaal is dus een logaritmische vergelijkingsschaal. Voor de vergelijking gaat men uit van de drempelwaarde van het standaard-gehoor bij 1000 Hz. Een gehoorverlies van 50 dB bij 1000 Hz betekent dan, dat het gehoor van de onderzochte persoon een drempelwaarde vertoont bij een geluidssterkte, die 100.000 maal groter is dan 2×10^{-4} dyne per cm^2 . Voor andere frequenties heeft men de vergelijking met de fysische eenheid losgelaten, want een gehoorverlies van 50 dB bij bijvoorbeeld 2000 Hz betekent, dat de persoon in kwestie een drempelwaarde vertoont, die 50 dB ligt boven de drempel-



De „equal loudness contours” of isofonen-kurven van FLETCHER-MUNSON.

waarde van het standaard-gehoor. De geluidssterkte hiervan is niet gelijk aan $100.000 \times 2 \times 10^{-4}$ dyne per cm^2 .

De geluiden op een bepaald niveau boven de gehoordrempel, bv. 50 dB, klinken namelijk voor verschillende tonen niet even luid, omdat de verhouding tussen de toegevoerde geluidsenergie en de daarmee corresponderende waarnemingsindruk voor iedere toon weer een andere is. Wanneer men echter in een grafiek de punten van gelijke luidheid verbindt, verkrijgt men een isofone curve (zie grafiek).

Bij het audiometrisch onderzoek kan men twee methoden toepassen:

1. oktaaf-audiometrie, waarbij men de drempelwaarden meet voor bepaalde frequenties op intervallen van oktaven of halve oktaven: de audiometer wordt ingesteld op een bepaalde frequentie en men zoekt naar die sterkte, waarbij de toon juist niet meer hoorbaar wordt;
2. continue audiometrie, waarbij men instelt op een bepaald sterkte-niveau en de frequentie regelt volgens een vloeiende overgang: men bepaalt dan de frequentie, waarbij een toon van een bepaalde sterkte juist niet meer waarneembaar wordt.

De continue audiometrie zou volgens van DISHOECK het grote voordeel hebben, dat men het totale patroon van het gehoorverlies gemakkelijker kan bepalen (zie hierover VAN DER WAAL en VAN DISHOECK).

Door het audiometrisch onderzoek van been- en luchtgeleiding is men ook in staat gesteld zich een nauwkeuriger indruk te vormen omtrent de functie van de geluidgeleidende en percipiërende delen van het gehoororgaan dan dit met de stemvorkproeven mogelijk is. Het audiogram voor luchtgeleiding, dat een weerspiegeling vormt van het gehoor langs de natuurlijke weg, wordt in de literatuur en bij ons onderzoek als gewoon audiogram opgegeven.

Wanneer men de resultaten van het audiometrisch onderzoek in een grafiek uitzet en de gevonden punten verbindt, verkrijgt men een curve. Deze kurven geven een indruk over de aard van het gehoorverlies. HUIZING onderscheidt een zestal hoofdtypen, die hij met een letter karakteriseert:

- F: vlakke curve: het gehoorverlies is gelijkmatig;
- R: rijzende curve: het gehoorverlies neemt geleidelijk af voor hogere tonen;
- S: dalende curve: het gehoorverlies neemt geleidelijk toe voor hogere tonen;
- A: abrupte curve: het gehoorverlies neemt plotseling sterk toe bij de hoge frequenties;

B: bassin-kurve: het gehoorverlies is het grootst in het middenregister;
D: kurve met selectieve inzinking (dip): meestal ter hoogte van 4000 Hz.

Hoewel een bepaald type gehoorkurve vaak min of meer karakteristiek is voor bepaalde ooraandoeningen, is dit niet pathognomonisch.

De mogelijkheden, die het audiometrisch onderzoek bieden, kunnen nog uitgebreid worden met het onderzoek van het gehoor boven de gehoordrempel. Hiermede kan men vooral een onderzoek instellen naar de aanwezigheid van recruitment, d.w.z. de abnormale versterking van de geluidsindruk bij toeneming van de sterkte van het geluid, zoals dit bij sommige vormen van hardhorendheid wordt waargenomen.

Voor het verstaan van de spraak zijn de middenoktaven het belangrijkste. Een gehoorverlies wordt het eerst als hardhorendheid ervaren, wanneer de frequenties tussen 500 en 4000 Hz er in betrokken zijn. De verstaanbaarheid van de spraak kan onderzocht worden door het spraakaudiometrisch onderzoek, waarbij eenlettergrepige woorden van verschillende intensiteit aan de proefpersoon worden aangeboden.

3.3 Invloeden van geluiden in de omgeving bij het opnemen van audiogrammen

Bij het opnemen van een audiogram hebben de geluiden in de omgeving vaak een storende invloed. Dit vindt zijn oorzaak in het verschijnsel van de *maskering* van de zwakke onderzoektoon door de sterkere ruis. Om een betrouwbaar audiogram op te nemen is een geluidarme omgeving vereist. Doch niet iedereen, die audiometrisch onderzoek verricht, kan over een dergelijk vertrek, dat een kostbare technische voorziening vereist, beschikken. In de dagelijkse praktijk zal men vaak moeten volstaan met een kamer, waar enig geruis aanwezig is.

De graad van maskering hangt in hoofdzaak af van drie factoren:

1. de sterkte, het frequentiegebied en de samenstelling van het maskerend geluid;
2. de sterkte en de frequentie van de onderzoektoon;
3. het gehoor van de onderzochte persoon: bij enkele gehooraandoeningen, zoals otosklerose en chronische middenoorkatar, kan het verschijnsel voorkomen, dat een hardhorende de gewone spraak beter hoort in een lawaaiige omgeving. Dit verschijnsel noemt men de *paracousis WILLISII*.

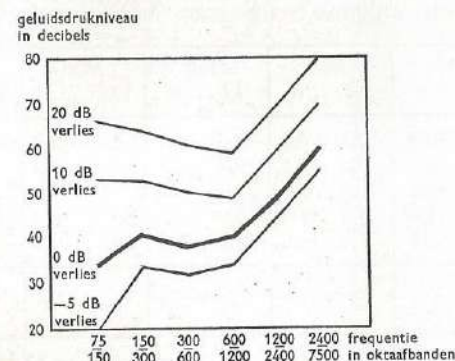
Naast de natuurlijke maskerende geluiden, zoals rumoer in of buitenshuis, verkeer op straat en industrielawaai kent men ook kunstmatige geluiden, die maskering te weeg kunnen brengen, zoals zuivere tonen of

een witte ruis. Onder dit laatste verstaat men een kunstmatig samengesteld geluid, waarin alle hoorbare frequenties zonder voorkeur zijn vertegenwoordigd.

De maskering van een zuivere toon door andere zuivere tonen blijkt het grootst te zijn bij hetzelfde frequentiegebied. In andere toongebieden is de maskering groter bij frequenties, die iets boven de maskerende toon liggen, dan bij frequenties, die er onder liggen.

De maskerende invloed van een samengestelde ruis op een zuivere toon wordt voornamelijk veroorzaakt door het toongebied van dezelfde frequentie en de onmiddellijke omgeving ervan.

In de praktijk meet men de sterkte van een ruis meestal in oktaafbanden door middel van een geluidniveau-analysator. Vooral in Amerika heeft men vele onderzoeken verricht over de maskering. Cox vermeldt een kurve over de maskerende invloed van ruisen bij het audiometrisch onderzoek.



De kurve geeft het geluidsniveau in oktaafbanden aan, die juist de onderzoektonen van de audiometer bij een bepaalde sterkte kunnen maskeren. Wanneer de sterkte van een bepaalde ruis dus de kurve voor 0 dB gehoorverlies niet overschrijdt, is een betrouwbare meting voor 0 dB en meer gehoorverlies mogelijk.

STEINBERG, MONTGOMERY en GARDNER onderzochten in 1939 het gehoor van 550.000 bezoekers van de wereldtentoonstellingen in New-York en San Francisco. Zij namen de audiogrammen op in ruimten, waar steeds enig geruis van buiten af door kon dringen. Daarom herhaalden zij bij 106 personen het audiometrisch onderzoek in een geluidarme kamer. Er bleek een gemiddeld verschil van 1 tot 3 dB te bestaan voor de lagere tonen en een te verwaarlozen gemiddeld verschil voor de hogere frequenties. Bij dit onderzoek had de maskering dus enige invloed bij de lagere frequenties.

3.4 Onderzoek van het gehoor bij ongeselecteerde groepen uit de bevolking

Verscheidene onderzoekers hebben een studie gemaakt van het gemiddeld gehoorverlies bij ongeselecteerde groepen van horende personen. Reeds in 1929 onderzocht BUNCH een 400-tal patiënten zonder oorziekten uit het John Hopkins Hospital te Baltimore op hun gehoor.

STEINBERG, MONTGOMERY en GARDNER maakten een uitvoerige analyse van de audiogrammen, die zij op de wereldtentoonstellingen hadden opgenomen. Zij vermelden tabellen van de gemiddelde gehoorverliezen van de onderzochte personen, ingedeeld naar leeftijd, geslacht en ras, en de standaardafwijkingen ervan. De onderzochte frequenties verschillen van de in Europa gebruikelijke, nl. 440, 880, 1760, 3520 en 7040 Hz (zie tabel).

Tabel van de gemiddelde gehoorverliezen in dB en de standaardafwijkingen ervan volgens STEINBERG, MONTGOMERY en GARDNER

leeftijd mannen	440		880		1760		3520		7040		aantal
	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ	
10-19	1,0	10,9	0,3	8,7	-0,3	9,4	-1,2	12,7	-0,4	14,2	4132
20-29	0,0	8,5	-0,2	7,1	-0,1	8,7	2,0	13,8	1,5	14,5	3287
30-39	1,4	10,1	1,3	7,9	2,3	9,9	8,2	16,6	7,7	16,2	3197
40-49	3,7	11,6	4,5	11,0	7,0	13,4	17,7	19,3	16,8	17,0	4528
50-59	6,8	12,1	7,7	12,6	12,1	15,8	25,6	19,2	24,0	15,1	1935
leeftijd vrouwen											
	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ	
10-19	0,5	10,6	0,2	8,6	-1,1	8,6	-4,4	9,4	-3,6	11,6	3417
20-29	0,0	9,3	0,2	7,9	0,1	8,5	-2,0	10,1	-1,5	11,8	4208
30-39	2,6	11,1	2,6	9,9	2,9	10,2	2,4	12,1	4,8	13,8	3978
40-49	6,0	12,4	5,8	11,8	6,7	11,9	7,8	14,1	11,9	15,8	4369
50-59	10,3	14,0	9,8	14,0	11,0	13,9	13,8	16,2	19,7	15,4	2538

Uit deze en andere onderzoeken blijkt, dat het gehoorverlies toeneemt met de leeftijd en dat oudere personen een grotere spreiding vertonen ten aanzien van het gehoorverlies. Deze verschijnselen komen sterker tot uiting bij de mannen en voor de hogere frequenties. STEINBERG c.s. vermelden ook een tabel van het percentage personen, dat voor bepaalde frequenties een groter gehoorverlies dan 25 en 45 dB bleek te hebben. Uit deze cijfers kunnen zij tot de conclusie komen, dat een gehoorverlies voor hoge tonen een belangrijke aanwijzing kan geven voor een voortschrijdende vermindering van gehoor, die zich later over lagere tonen kan uitbreiden.

In 1950 herhaalden WEBSTER, HIMES en LICHTENSTEIN te San Diego het onderzoek van STEINBERG c.s. op kleinere schaal. Zij vonden in grote trekken dezelfde uitkomsten, doch de gevonden waarden waren over vrijwel de gehele linie ongeveer 1 dB hoger, waarschijnlijk omdat het onderzoek hier binauraal werd verricht. De onderzoekers vonden een grotere spreiding van het gehoorverlies bij de slechter horende helft van de proefpersonen dan bij de beter horende helft. In verband met deze scheve verdeling vermelden zij de resultaten van hun onderzoek in middelbare waarden en percentilen en niet in gemiddelde waarden en standaardafwijkingen.

3.5 Onderzoek van de schadelijke werking van lawaai op het gehoor

Wanneer een normaal oor getroffen wordt door een geluid, sterker dan ongeveer 90 dB ontstaat een kortdurende vermindering van het gehoor voor bepaalde frequenties. In een volgende periode van rust kan het gehoor zich weer herstellen. Bij langdurende of herhaalde blootstelling van het oor aan sterk lawaai herstelt het gehoor zich trager en minder volledig. Er kunnen zich dan subjectieve klachten voordoen zoals moeheid, hoofdpijn en oorsuizen. Tenslotte kan een blijvende gehoorbeschadiging vooral voor de hogere frequenties het gevolg zijn. Het audiogram vertoont dan aanvankelijk min of meer karakteristieke afwijkingen, nl. een selectieve inzinking (dip) in de omgeving van 4000 tot 5000 Hz. Dit gehoorverlies strekt zich eerst uit over $1\frac{1}{2}$ à 2 oktaven met een maximum gehoorverlies van 20-70 dB, later breidt het zich uit over circa 3 oktaven met een maximum van 45-85 dB. De lawaai-beschadiging kan zich ook naar lagere frequenties uitbreiden, zodat ook het normale spraakgehoor aangetast wordt. De gehoorkurve wordt dan minder karakteristiek.

Volgens VAN LEEUWEN is de grootte van het blijvend gehoorverlies afhankelijk van de volgende factoren: de tijd van inwerking van het lawaai per keer en in totaal, de duur van de rustperioden tussen elke inwerking, de sterkte, het frequentiespectrum en de continuïteit van het lawaai, de aanwezigheid van vloertrillingen en de individuele resistentie van het oor.

Er zijn personen in de literatuur vermeld, wier gehoor zeer gevoelig bleek te zijn voor lawaaitraumata door een constitutionele predispositie, die misschien door erfelijke factoren bepaald wordt. Of een oor met gehoorverliezen door chronische ontstekingen of andere oorzaken gevoeliger is voor lawaaitraumata, is nog een open vraag.

De audiogrammen bij beroepshardhorendheid gelijken in een gevor-

derd stadium op die bij ouderdomshardhorendheid. Deze openbaart zich ook het eerst in de hogere frequenties en breidt zich later in de breedte en diepte uit. De ouderdomshardhorendheid kan echter ook eerst op andere frequenties dan 4000 Hz ontstaan en vertoont volgens DE BRUÏNE-ALTES geen recruitment zoals de lawaaihardhorendheid (zie ook VAN LEEUWEN).

Over de onderlinge verhouding tussen gehoorverliezen door lawaai-traumata en presbycusis is weinig bekend. Oudere mensen schijnen gevoeliger te zijn voor lawaai-beschadiging dan jongere, maar het is niet bekend, of gehoorverliezen bij een bestaand akoestisch trauma op oudere leeftijd groter worden. Vele onderzoekers nemen aan, dat de ouderdomsveranderingen zich ook bij personen met lawaaihardhorendheid in dezelfde mate openbaren als bij personen met een normaal gehoor.

Bij het gehooronderzoek van groepen uit de bevolking is gebleken, dat de gehoorverliezen op oudere leeftijd meer spreiding vertonen. Deze spreiding is sterker uitgesproken bij mannen en voor hogere frequenties. Wanneer men de proefpersonen nauwkeuriger selecteert en alle gehoor-beschadigingen door lawaai uitsluit, gaan de gehoorkurven van de mannen gelijken op die van de vrouwen. De grotere spreiding in het gehoor voor mannen moet voor een groot deel toegeschreven worden aan de invloed van lawaaitraumata, die bij mannen veel groter is dan bij vrouwen.

4 ERFELIJKE DOOFHEID

4.1 Oorzaken van vroeg ontstane doofheid

Wanneer doofheid is aangeboren of ontstaan bij een jong kind, gaat deze gepaard met stomheid. In het algemeen geschiedt dit, wanneer de doofheid is ontstaan voor het zevende tot achtste levensjaar. De spraak kan dan niet op natuurlijke wijze gevormd worden door het opvangen van klanken en woorden, doch moet op speciale wijze geleerd worden. De stomheid is dus slechts secundair, een gevolg van de doofheid.

Onder *aangeboren doofheid* verstaan wij een gehoorverlies, aanwezig bij de geboorte, dat leidt tot stomheid (VAN EGMOND). De aangeboren doofheid behoeft niet altijd erfelijk te zijn. Oorspronkelijk hield men iedere aangeboren doofheid voor erfelijk en eerst later was men in staat nader onderscheid te maken.

Als oorzaken van niet-erfelijke aangeboren doofheid kan men noemen (KINNEY 1950):

1. ziekten van de moeder in de graviditeit:
 - a. rubeola, syfilis en andere infectieziekten;
 - b. intoxicaties, zoals kinine, alcohol, salicylaten en streptomycine;
2. afwijkingen, die intra-uterien of perinataal bij het kind verschijnen, zoals:

praematuritas	toxaemia gravidarum
anoxia	hersenvloeding
kernicterus	geboortetrauma
congenitaal struma.	

Ook kent men uitwendige oorzaken, die in de vroege kinderjaren tot doofstomheid kunnen leiden, zoals:

meningitis	schedeltraumata
otitis media	epilepsie
andere infectieziekten.	

Een hoorstoornis is eerst *erfelijk* te noemen, wanneer zij direct door het genotype bepaald wordt. De doofheid kan dan aangeboren zijn of eerst later in het leven zich openbaren; zij kan het enige verschijnsel zijn

of gecombineerd met andere afwijkingen voorkomen. Ook is er onderscheid mogelijk in wijze van erfelijkheid. In deze studie wordt de otosklerose, die eveneens erfelijke trekken vertoont, buiten beschouwing gelaten, zodat wij onder de term erfelijke doofheid in deze alleen verstaan erfelijke aandoeningen van het geluidwaarnemend gedeelte van het gehoororgaan.

4.2 *Kliniek en pathologische anatomie van erfelijke doofheid*

ALBRECHT (1923) onderscheidde op grond van de oudere literatuur en eigen onderzoek twee vormen van erfelijke doofheid, die de volgende kenmerken vertoonden:

1. de doofheid is aangeboren, het gehoorverlies is constant en (vrijwel) totaal; de aandoening treedt sporadisch op, maar in sommige families vindt men een opeenhoping van gevallen, die wijzen op een recessieve overerving;
2. de doofheid ontstaat meestal in het latere leven, doch kan ook aangeboren zijn; het gehoorverlies is progressief en kan variëren van een lichte hardhorendheid tot een volledige doofheid; deze heredo-degeneratieve binnen-oordofheid is dominant erfelijk.

ALBRECHT (1940) verzamelde 16 gevallen van recessief-erfelijke doofheid in de literatuur, die pathologisch-anatomisch onderzocht waren door:

SCHEIBE (1895)	LANGE (1914)
SIEBENMANN (1904 en 1907)	OPPIKOFER (1915)
ALEXANDER (1905 en 1919)	MAYER (1923)
GOERKE (1906)	NAGER (2 gevallen in 1927)
DENKER (1907)	ALBRECHT (3 gevallen in 1937)
QUIX en BROUWER (1910)	

Men vond in deze gevallen: hypo- of aplasie van het orgaan van CORTI, het ganglion en de gehoorzenuw, veranderingen in de membraan van CORTI en de stria vascularis en soms ook veranderingen in het evenwichtsorgaan, terwijl het benig slakkehuis intact was. Dit type van doofheid wordt ook wel het type SCHEIBE genoemd.

ALBRECHT vermeldde ook de pathologische anatomie van 5 gevallen van heredo-degeneratieve binnen-oordofheid, beschreven door:

MAYER (1921)	ALBRECHT (1933)
NAGER (2 gevallen in 1921 en 1 in 1927).	

Hierbij vond men: misvorming van het benige slakkehuis, van zenuw- en bindweefsel en verschillende graden van uitzetting in het vliezig labrynt, terwijl het orgaan van CORTI soms ontbreekt, soms misvormd is.

In de pathologisch-anatomische literatuur wordt dit type doofheid wel genoemd naar MONDINI, die in 1791 de anatomische bevindingen bij een doofgeborene beschreef. Vele auteurs beschouwen het geval van MONDINI inderdaad als een aangeboren vorm van de progressieve binnen-oordofheid, andere, zoals CAWTHORNE en HINCHCLIFFE (1957), houden dit voor een aparte vorm.

De beoordelingen van de microscopisch-anatomische vondsten in het binnenoor zijn zeer moeilijk door bijkomstige postmortale veranderingen of verschillen in techniek bij het maken van de preparaten. Hierdoor lopen de beschrijvingen nogal eens uiteen. Om deze reden hebben wij ook niet de indeling van de congenitale doofheid volgens SIEBENMANN (1903) aangehouden, die men vooral in de oudere literatuur aantreft en die gebaseerd is op anatomische gronden.

4.3 *Pathogenese van erfelijke doofheid*

Er heeft een discussie bestaan over de vraag, of men de primaire afwijkingen bij de recessief-erfelijke doofheid moest zoeken in het binnenoor zelf dan wel in de centrale gehoorbanen en -kernen in de hersenen. De meeste otologen nemen een otogene oorsprong aan, HANHART en verschillende neurologen een neurogene. QUIX en BROUWER, NAGER en ALBRECHT vermelden centrale afwijkingen bij hun gevallen van recessief-erfelijke doofheid, GAUGER (1942) daarentegen vindt geen afwijkingen in het cochleaire kerngebied in de hersenen van drie recessief-erfelijke doven.

ALTMANN (1950) zoekt de oorzaak van de recessief-erfelijke doofheid in een anomalie van het slakkehuis, die zich primair uit in een abnormale secretie en/of samenstelling van de endolymf; de andere afwijkingen zouden secundair hieruit voortkomen. Bij de progressieve binnen-oordofheid zoekt hij de primaire afwijking in een ontwikkelingsstoornis van het epitheel van het binnenoor. Naast deze beelden onderscheidt ALTMANN nog een derde groep van erfelijke doofheid, nl. de „erfelijke gelokaliseerde orgaanzwakheid van het slakkehuissysteem”: deze omvat een verzameling klinische beelden van progressieve doofheid, abnormale vermoeibaarheid en kwetsbaarheid van het gehoororgaan voor slijtage en akoestische traumata. De anatomische substraten hiervan zijn nog onvoldoende bekend.

SÉCRÉTAN (1955) bepaalde bij audiometrisch onderzoek boven de ge-

hoordrempel bij 12 recessief-erfelijke doven de intensiteits-verschillen volgens LÜSCHER en ZWISLOCKI en vond deze in alle gevallen verlaagd. Dit wijst volgens SÉCRÉTAN op een perifere oorsprong van de recessief-erfelijke doofheid, omdat de perifere vormen van perceptiedoofheid een verlaagd intensiteits-verschil vertonen.

VAN EGMOND (1954) ziet een opmerkelijk klinische overeenkomst tussen de congenitale doofheid op erfelijke basis en die, welke veroorzaakt is door virus-ziekten (rubeola). Hij vraagt zich af, of deze oorzaken – afwijkend gen en virus – wel zover uit elkaar liggen en hij veronderstelt, dat gen en virus bij deze gevallen in eenzelfde richting werken, nl. dat zij inwerken op aan eiwitten gebonden enzymsystemen, die affiniteit vertonen voor nog ongedifferentieerde celgroepen. Door aantasting van deze celgroepen zou de ontwikkeling van het orgaan van CORTI ernstig gestoord worden.

4.4 Onderscheid tussen erfelijke en niet-erfelijke doofheid

Op verschillende wijzen heeft men getracht klinisch onderscheid tussen erfelijke en niet-erfelijke doofheid te maken. Als differentieel diagnostische methoden worden in de literatuur genoemd:

- a. onderzoek van de vestibulaire functies;
- b. audiometrisch onderzoek;
- c. de adrenaline-sonde-proef van MUCK;
- d. röntgenonderzoek van het labirint.

a. Onderzoek van de vestibulaire functies

Als methoden van onderzoek mogen wij noemen de draaiproeven en de galvanische en calorische prikkeling van het evenwichtsorgaan, die in normale omstandigheden een nystagmus van een bepaalde richting en duur moeten opwekken. Vele onderzoekers menen, dat de erfelijke doven een normale prikkelbaarheid van het evenwichtszintuig bezitten, terwijl de meeste personen met exogene doofheid een onprikkelbare vestibularis zouden hebben.

Reeds HAMMERSCHLAG (1904) vond bij zijn onderzoek van de vestibulaire functies bij doofstommen afwijkingen van deze regel in een deel van de gevallen, waardoor de vestibulaire reacties geen betrouwbaar differentieel diagnosticum vormen.

LOEBELL beschreef in 1938 een gehele familie van erfelijke doven met een niet-prikkelbare vestibularis.

ARNVIG onderzocht in 1955 486 dove kinderen in Denemarken op hun

vestibulaire functies (draaiproef en calorische proef met koud water). Hij kwam hierbij tot de volgende conclusies:

1. de meest erfelijke doven vertonen een normale prikkelbaarheid van het evenwichtsorgaan;
2. een verdwenen prikkelbaarheid bij een persoon met recessief-erfelijke doofheid doet verdenking rijzen op een combinatie met dystrophia retinae pigmentosa;
3. de regel, dat de vestibulaire functies verloren zijn gegaan in de meeste gevallen van ernstig verworven gehoorverlies, geldt alleen voor doofheid, die na de geboorte ontstaan is;
4. discordantie tussen de uitkomsten van de rotatie- en de calorische proeven kan niet beschouwd worden als een aanwijzing voor neuro-labyrinthitis syphilitica, zoals sommige onderzoekers menen.

b. Audiometrisch onderzoek

De toepassingen van de audiometrie bij doven hebben de diagnostische mogelijkheden aanzienlijk uitgebreid. LANGENBECK (1936) was een van de eersten, die de audiometer gebruikte om te zoeken naar een gemakkelijk aantoonbaar onderscheid tussen erfelijke en niet-erfelijke doofheid. Hij vond op een materiaal van 61 doven, dat de meeste personen met erfelijke doofheid gekenmerkt waren door het bezit van (vrijwel) symmetrische gehoorkurven of een totale doofheid aan beide oren, terwijl de gehoorkurven van linker- en rechteroor bij exogene doofheid meestal duidelijke verschillen vertoonden (wet van symmetrie). LANGENBECK zelf vond bij 6 erfelijke doven asymmetrische gehoorkurven.

De meeste onderzoekers na LANGENBECK vonden meer uitzonderingen, zoals DE KLEIJN (1942), die op grond van eigen waarnemingen tot de conclusie kwam, dat men op audiometrische vondsten alleen een diagnose erfelijke of verworven doofheid niet mocht aannemen of verwerpen. Hij vond ook een viertal patiënten, bij wie symmetrische gehoorkurven ontstonden, nadat eerst het ene en later het andere oor door verschillende oorzaken doof geworden was. In twee gevallen ontstond deze doofheid zonder uitwendige oorzaken.

Ook LINDENOV (1945) vond de wet van symmetrie niet betrouwbaar als differentieel diagnosticum tussen erfelijke en niet-erfelijke doofheid. Bovendien toonden LUCHSINGER en HANHART in 1949 aan, dat asymmetrische gehoorresten bij recessief-erfelijke doofheid niet zeldzaam waren en dat eenige dove tweelingen, die dus genotypisch identiek zijn, discordantie ten aanzien van hun gehoor konden vertonen. Zij concludeerden hieruit, dat de expressiviteit van het gen – of de genen – voor

erfelijke doofheid evenzeer kan wisselen als voor andere erfelijke afwijkingen. Ook GREWEL en VANDER HORST beschreven in 1957 een eenzijdige doofgeboren tweeling met discordantie ten aanzien van de doofheid.

Naast discordantie in het gehoor bij eenzijdige erfelijke dove tweelingen vindt men ook vaak concordantie vermeld. Een overzicht hiervan vindt men bij GEDDA (1953) en WILDERVANCK (1954).

Door verbetering van het audiometrisch onderzoek is komen vast te staan, dat veruit de meeste erfelijke doven nog enige gehoorresten bezitten en dat een werkelijk totale doofheid hoogst zeldzaam is. Zo vond ook SÉCRÉTAN bij zijn onderzoek van erfelijke doven in het Zwitserse dorp Ayent (1954) soms zoveel gehoorresten bij personen met een gestoord gehoor, dat deze niet stom waren geworden en slechts als hardhorend konden beschouwd worden.

In de laatste tijd heeft men gezocht naar min of meer kenmerkende gehoorkurven bij erfelijke doven. GETZ onderzocht in 1955 21 doofgeboren kinderen uit 5 gezinnen, waarvan beide ouders ook doofgeboren waren. Bij deze zeker recessief-erfelijke doven vond hij geen specifieke gehoorkurven.

FISCH (1955) deelde de gegevens over 250 doofgeborenen in naar oorzaken van de doofheid en naar typen van gehoorkurven en vond telkens significante associaties tussen:

1. doofheid, ontstaan door ziekten in de graviditeit en een vlakke curve;
2. doofheid, ontstaan door perinatale noxae en een snel of onregelmatig dalende curve;
3. erfelijke doofheid en slechts enkele gehoorresten.

Deze associatie tussen oorzaak van de doofheid en gehoorkurve gaat echter in verscheidene gevallen niet op.

c. De adrenaline-sonde-proef van MUCK

MUCK (1924) verstoof adrenaline op het neusslijmvlies en streek daarna met een sonde langs de onderste neusschelp. Als normale reactie hierop ontstaat een rode streep, die na enkele minuten, tegelijk met de bleke kleur in de omgeving verdwijnt.

Bij sommige personen ontstaat de rode streep niet of slechts zeer kort om plaats te maken voor een lang blijvende witte streep. Deze reactie zou afhankelijk zijn van individuele fluctuaties van het sympathische zenuwstelsel.

HUBER (1930) en MUCK (1937) vonden bij een meerderheid van erfelijke doven een normale reactie, terwijl bij verscheidene personen met een verworven doofheid de reactie negatief uitviel.

d. Röntgenonderzoek van het labrynt

UFFENORDE (1939) vond bij verworven doofheid veel vaker afwijkingen in pneumatisatie en begrenzing van het labrynt dan bij erfelijke doofheid. Hij achtte het röntgenonderzoek van de schedel een waardevolle aanwinst bij het onderzoek van de doven.

Wanneer men deze methoden van onderzoek nader beschouwt, blijkt, dat de gevonden regels vaak of wellicht in een meerderheid van de gevallen van erfelijke of verworven doofheid gelden, doch er blijft steeds een belangrijk aantal uitzonderingen bestaan. Deze methoden kunnen wel een aanvulling vormen voor de diagnostiek, een zeker onderscheid in individuele gevallen kunnen zij niet geven.

Wij kunnen het met LINDENOV en vele andere onderzoekers eens zijn, dat de differentiële diagnose tussen erfelijke en niet-erfelijke doofheid voornamelijk moet opgebouwd worden op de anamnese en de familie-anamnese. De klinische verschijnselen komen pas op de tweede plaats.

4.5 Maatstaven voor de diagnostiek

Verscheidene schrijvers hebben zich bezig gehouden met het opstellen van maatstaven voor het aannemen van erfelijke doofheid. De meest exacte maatstaven vonden wij vermeld bij LINDENOV, die in 1945 in Denemarken 758 doofstommen onderzocht. Hij neemt het volgende aan:

1. geven de ouders aan, dat gehoor of spraak van een kind verloren zijn gegaan onmiddellijk na een bepaalde ziekte, dan wordt die ziekte beschouwd als de oorzaak van de doofheid;
2. is er geen ziekte in de anamnese bekend en komt er geen doofheid of hardhorendheid in de familie voor, dan is er geen zeker onderscheid van erfelijke en niet-erfelijke doofheid mogelijk;
3. is er een ziekte in de anamnese, die doofheid kan veroorzaken, dan is deze ziekte mogelijk de oorzaak van de doofheid;
4. is er geen ziekte in de anamnese, die doofheid kan veroorzaken, dan is de doofheid mogelijk erfelijk;
5. heeft een doofgeborene één ander geval van congenitale doofheid of heredo-degeneratieve hardhorendheid in de familie, dan is hij waarschijnlijk erfelijk doof;
6. heeft een doofgeborene twee of meer andere gevallen van congenitale doofheid of heredo-degeneratieve hardhorendheid in de familie, dan is hij zeker erfelijk doof;

7. in families met erfelijke doofheid kan een uitwendige oorzaak voor doofheid over het hoofd gezien worden, zodat de diagnose erfelijke doofheid dan niet geheel zeker is.

Op deze criteria zouden wij een aanvulling willen geven om de invloed van de consanguiniteit van de ouders tot uitdrukking te brengen. Wanneer er sprake is van een doofgeborene met ouders, die bloedverwanten van elkaar zijn, wordt ons inziens een waarschijnlijk hereditaire doofheid zeker en een mogelijke waarschijnlijk.

In deze studie worden de criteria van LINDENOV aangehouden met de aanvulling voor de bloedverwantschap van de ouders. Toch blijft de diagnose erfelijke of verworven doofheid in een aantal gevallen dubieus. Een nader onderscheid tussen een dominante of een recessieve vorm van erfelijke doofheid is alleen door stamboomonderzoek te geven.

4.6 Wijzen van erfelijke overdracht bij doofheid

De eerste, die op grote schaal de erfelijkheid van doofstomheid bestudeerde, was FAY, die in 1898 3078 huwelijken van doven in Amerika onderzocht op de toenmaals bekende oorzaken van doofheid. Hij ging na, of de kinderen van deze doven horend of doof waren en hij kwam tot de conclusie, dat huwelijken van personen met een aangeboren doofheid meer kans gaven op dove nakomelingen dan huwelijken van personen met een normaal gehoor of met een verworven doofheid. Ook vond FAY een grotere kans op dove kinderen bij huwelijken van bloedverwante ouders.

Nadien hebben velen een erfelijkheidsonderzoek van doofgeborenen verricht. Bij de bestudering van deze stambomen van families met meer dan één geval van aangeboren – en dus waarschijnlijk ook erfelijke – doofheid vond men een aantal verschijnselen, die vrij regelmatig terugkwamen:

1. de meeste ouders van de doofgeborenen hadden een normaal gehoor;
2. er kwam een opvallend percentage bloedverwante huwelijken voor onder de ouders van de doofgeborenen;
3. wanneer twee personen met familiale aangeboren doofheid met elkaar trouwden, kregen zij uitsluitend dove kinderen.

Om deze redenen nemen vrijwel alle onderzoekers een recessieve erfelijkheid aan, o.m. LUNDBORG (1912), ALBRECHT (1923), METZKES (1929), HANHART (1938), LINDENOV (1945), LAMY (1949), SIRKS en WAARDENBURG (1949), SÉCRÉTAN (1952), CHEESEMAN en STEVENSON

(1956). De recessief-erfelijke doofheid kan overgebracht worden door één gen, dat bij de doven in homozygote toestand aanwezig is. De verwachting van dove kinderen uit huwelijken van twee erfelijke doven moet dan 100% zijn. Inderdaad worden veel dergelijke families aangetroffen.

In de loop van de jaren werden echter ook steeds meer families vermeld, waarbij horende kinderen geboren werden uit twee doofgeboren ouders, bij wie men op redelijke gronden erfelijke doofheid kon aannemen. De volgende schrijvers vermelden een of enkele van dergelijke merkwaardige stambomen:

JULIA KRAATZ (1925)	HOPKINS c.s. (1946)
MÜHLMANN (1930)	LAMY (1949)
CSÖRSZ en TOKAY (1934)	LEHMANN (1950)
HANHART (1938)	HANHART en LUCHSINGER (1951)
GROHMANN (1939)	CHEESEMAN en STEVENSON (1956)
VAN GILSE (1942)	WILDERVANCK (1957)
LINDENOV (1945)	

Voor deze afwijkingen van de theoretische verwachting van dove kinderen zijn verschillende verklaringen opgesteld:

In een klein aantal gevallen kan er sprake zijn van onzuiverheid van het materiaal, omdat verworven doofheid bij een van de ouders of buitenechtelijke verhoudingen over het hoofd gezien zijn.

CSÖRSZ en TOKAY veronderstellen, dat de beide allelen bij heterozygote overdragers van de erfelijke doofheid als het ware om de voorrang strijden, zodat het allel voor doofheid kan domineren over het allel voor normaal gehoor in bepaalde gevallen. Verscheidene heterozygoten zijn dan doof, zodat zij normaal-horende kinderen kunnen hebben. In deze gevallen is een wisseling in dominantie ontstaan.

DAHLBERG (1931) neemt op statistische overwegingen bij het materiaal van FAY aan, dat de erfelijke doofheid bepaald wordt door een complex van minstens twee tot drie dominante genen en zeker één recessief gen. Dit recessieve gen wordt aangenomen om het opmerkelijke aantal huwelijken van bloedverwanten onder de ouders van doofgeborenen te verklaren. DAHLBERG meent, dat de kans van twee erfelijke doven op een doof kind 50% is.

Verreweg de meeste onderzoekers nemen echter aan, dat twee of meer van elkaar onafhankelijke genen doofheid kunnen veroorzaken. Wanneer de genen *a* en *b* ieder in homozygote toestand doofheid veroorzaken, kan men verklaren, dat twee doven (*aaBB* × *AAbb*) horende kinderen (*AaBb*) krijgen.

Onder meer nemen HANHART en LUCHSINGER (1951) minstens twee ongecompliceerde vormen van recessief-erfelijke doofheid aan, die klinisch niet van elkaar te onderscheiden zijn. Zij zouden slechts kenbaar worden bij de ontmoeting van de genen in eenzelfde nakomelingschap. In de experimentele genetica (BATESON) heeft men bij muizenstammen het voorkomen van minstens twee onafhankelijke genen voor erfelijke doofheid kunnen vaststellen. HANHART en LUCHSINGER menen, dat uit een analyse van een groot aantal stambomen van doven misschien het aantal genen voor erfelijke doofheid en hun frequentie te bepalen is.

CHEESEMAN en STEVENSON (1956) zijn dieper op dit probleem ingegaan. Zij vonden bij hun onderzoek van 424 doofgeborenen onder de bevolking van Noord-Ierland 32 huwelijken van twee erfelijke doven met kinderen:

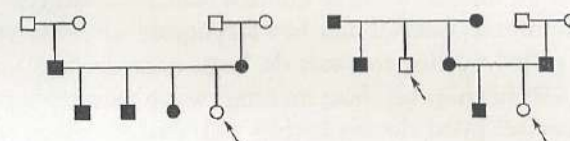
- 5 echtparen hadden alleen dove kinderen;
- 21 echtparen hadden alleen horende kinderen;
- 6 echtparen hadden horende en dove kinderen.

Zij vonden dus bij slechts 5 van de 32 huwelijken alleen dove kinderen (16%). Veronderstelt men nu twee onafhankelijke genen voor recessief-erfelijke doofheid, dan is de theoretische verwachting bij huwelijken van twee doven 50% of meer huwelijken met alleen dove kinderen: 50%, als de beide genen even frequent voorkomen en een hoger percentage, als de frequenties van de beide genen verschillen. Het gevonden percentage van 16% verschilt significant van 50%. De schrijvers concluderen hieruit, dat deze feiten pleiten voor het aannemen van meer dan twee genen, die erfelijke doofheid kunnen veroorzaken. Het aantal genen is echter niet nader te bepalen, zolang men zelfs niet bij benadering kan zeggen, hoeveel heterozygoten voor ieder gen er in de bevolking voorkomen. Schrijvers menen, dat er wel 6 tot 7 verschillende genen erfelijke doofheid kunnen veroorzaken. Bij zulk een aantal moet het percentage heterozygoten in de bevolking vrij hoog zijn. Wanneer men immers recessiviteit van ieder gen aanneemt, kan dit slechts tot uiting komen, wanneer het eenzelfde allel als partner treft en zo in het fenotype verschijnt.

CHEESEMAN en STEVENSON nemen ook evenals CSÖRSZ en TOKAY de mogelijkheid van het voorkomen van erfelijke doofheid in heterozygote toestand aan, doch dit zou slechts zelden gebeuren. Hiermede kunnen zij het voorkomen van dove én horende kinderen bij huwelijken van twee personen met erfelijke aangeboren doofheid verklaren.

LOUISE HOPKINS, MADGE MACKLIN, MANN en WHITSON (1946, 1949), die een groot aantal leerlingen van de Clarke School for the Deaf in Amerika in de loop van ruim twintig jaar onderzochten, wijzen op de

mogelijkheid, dat in enkele gevallen een kind genotypisch doof zou moeten zijn, doch in werkelijkheid blijkt te beschikken over een normaal gehoor. Als voorbeeld vermelden zij de volgende stambomen:



POLVOGT en CROWE (1937) hadden al eerder aangetoond, dat vrij uitgebreide afwijkingen aan het binnenoor kunnen voorkomen bij personen met een schijnbaar normaal gehoor.

In de literatuur vindt men nog enige vermeldingen van andere merkwaaardige stambomen van erfelijke doofheid. Zo beschrijft LOEBELL (1938) een familie met recessief-erfelijke doofheid, gecombineerd met een onprikkelbaar vestibularisorgaan. Latere schrijvers vermelden meer dergelijke families. Vooral bij de combinatie van aangeboren doofheid met dystrophia retinae pigmentosa (= retinitis pigmentosa) zou een niet-prikkelbare vestibularis nogal eens voorkomen (ARNVIG 1955).

In 1955 beschreven SATALOFF, PASTORE en BLOOM een familie met aangeboren doofheid, die onmiskenbaar aan het X-chromosoom gebonden moest zijn, een zeer zeldzaam verschijnsel. Deze gevallen kan men beschouwen als onafhankelijke biotypen, die door aparte genen worden veroorzaakt.

Naast deze vormen van erfelijke aangeboren doofheid onderscheidt men ook verschillende vormen van de heredodegeneratieve progressieve binnenoordoofheid, die zich eerst later in het leven openbaart. Deze aandoening is volgens ALBRECHT dominant erfelijk. Men beschouwt deze doofheid als een degeneratie van een ontwikkeld gehoororgaan. In sommige gevallen kan de doofheid zo vroeg aan het licht komen, dat zij aangeboren lijkt te zijn. In een zelfde stamboom vindt men naast elkaar gevallen van later verschijnende en van aangeboren doofheid, van gering en van vrijwel totaal gehoorverlies. De expressiviteit van het gen blijkt dus vaak te wisselen. Ook ziet men in de keten van generaties van doven soms personen, die de doofheid wel overdragen, doch zelf normaal horend zijn. Er is dan sprake van onvolkomen penetrantie van het gen.

Ofschoon dit type doofheid meestal dominant erfelijk is, zijn er enkele stambomen beschreven, die een recessieve of een aan het X-chromosoom gebonden overerving zouden vertonen (JOHNSON 1952, CAWTHORNE en HINCHCLIFFE 1957).

Enige andere onderzoekers hebben zich bezig gehouden met een syste-

matisch onderzoek naar het gehoor van schoolkinderen. Bij hen spelen gehoorverliezen door invloeden van leeftijd, sekse of lawaaitraumata geen rol. GUILD (1940) meende in sommige gevallen een gehoorverlies voor hoge tonen bij kinderen toe te kunnen schrijven aan een abnormale groei van het lymfoide weefsel aan het faryngeale uiteinde van de tuba Eustachii. Dit gehoorverlies zou van de hoge naar de lage tonen voortschrijden. In 1950 herriep hij deze mening, want radium-bestraling van het lymfoide weefsel deed de woekering wel slinken, maar bracht geen gehoorverbetering. GUILD verwierp ook een akoestisch trauma of een congenitale lesie van de cochlea als oorzaken voor dit gehoorverlies en hij vond een erfelijke predispositie moeilijk te bewijzen.

JOHNSEN (1954), die ook het gehoor bij schoolkinderen onderzocht, vond bij 45 van 111 kinderen met een abnormaal gehoorverlies voor hoge tonen een aanknopingspunt voor erfelijke momenten. De erfelijkheid vertoonde in sommige gevallen dominantie, in andere gevallen recessiviteit. JOHNSEN meende daarom, dat er zware en lichte gevallen van recessief-erfelijke hardhorendheid kunnen bestaan. Deze hardhorendheid zou niet progressief zijn.

Daar iedere mens op oudere leeftijd een toenemend gehoorverlies krijgt vooral voor hoge tonen, zou een uitgebreide vervolgstudie bij een groot aantal personen van de kinderjaren tot de middelbare en hogere leeftijd nodig zijn om een aanwijzing en een prognose te geven over de typen van gehoorverlies bij de mens en de fysiologische en pathologische progressie hiervan.

4.7 Gehooronderzoek bij familieleden van erfelijke doven

Over een onderzoek naar het gehoor bij de familieleden van erfelijke doven vindt men in de literatuur slechts weinig mededelingen. BIGLER vond in 1929 bij enkele familieleden van erfelijke doven een opvallende vermindering van de fluisterspraak en inkrimping van de gehoorlijn.

TINKLE was de eerste, die enige resultaten vermeldde van een audiometrisch onderzoek van 10 horende familieleden van erfelijke doven (1933). Hij vond bij hen geen gehoorverliezen, die meer dan 15 dB bedroegen.

LINDENOV onderzocht ook 52 familieleden van doofgeborenen met de audiometer en kwam tot de conclusie, dat er geen afwijkingen in het audiogram te vinden waren, die een aanleg voor erfelijke doofheid zouden kunnen verraden.

HOPKINS c.s. vermeldde in hun publikatie van de Clarke School in Amerika (1946) 56 audiogrammen van horende ouders van dove kin-

deren. 3 van hen waren hardhorend geworden door uitwendige oorzaken. Van de overblijvende 53 personen vonden zij bij 31 een gehoorverlies groter dan 20 dB, meestal voor de frequenties boven 2000 Hz. 22 personen, onder wie een zoon van twee doofgeborene ouders, hadden een normaal gehoor.

SÉCRÉTAN onderzocht in Ayent (Zwitserland) het gehoor van 30 ouders van erfelijke doven: 13 bleken een normaal gehoor te bezitten tegenover 15 met een te groot gehoorverlies. Bij 2 van hen kon een uitwendige oorzaak aangenomen worden. Van 34 broers en zusters van erfelijke doven hadden 12 een pathologisch gehoorverlies, onder wie 2 met een aanwijsbare oorzaak. De afwijkingen betroffen in al deze gevallen de frequenties boven 2000 Hz.

SÉCRÉTAN ziet hierin een aanwijzing, dat het gen voor erfelijke doofheid bij de heterozygoten van deze families niet altijd recessief is, maar zich in ongeveer de helft van de gevallen kan uiten in een gehoorverlies, dat vooral de hoge frequenties betreft. Men vergelijk hiermede de opvatting van Csörsz en Tokay over de „strijd” om de voorrang van beide allelen. Terwijl SÉCRÉTAN dus enerzijds zogenaamde doofgeborenen kan aanwijzen met zoveel gehoorresten, dat de stomheid ontbreekt, kunnen zogenaamde horende familieleden soms aanzienlijke gehoorverliezen bezitten. Een scherp onderscheid tussen horende heterozygoten en dove homozygoten, zoals ALBRECHT aannam, zou dus niet altijd te maken zijn.

4.8 Combinatie van erfelijke doofheid met andere erfelijke aandoeningen

De erfelijke aangeboren doofheid kan in verschillende gevallen tezamen met andere erfelijke afwijkingen voorkomen. De meest opvallende combinatie is die met dystrophia retinae pigmentosa (syndroom van USHER). De schrijvers, die deze combinatie hebben beschreven, zijn het er over eens, dat aangeboren doofheid en dystrophia retinae pigmentosa vaker tezamen voorkomen dan men op grond van het toeval zou verwachten. Beide aandoeningen worden in de meeste gevallen veroorzaakt door een recessief gen, zodat men de aangedane personen als homozygoten voor dit gen mag beschouwen. Indien de frequentie van het aantal lijders aan recessief-erfelijke doofheid in een bevolking p^2 bedraagt en die van dystrophia retinae pigmentosa q^2 , blijkt de frequentie van het aantal lijders aan beide aandoeningen significant groter te zijn dan p^2q^2 . VAN GILSE, HINNEN en NIEUWENHUYSE (1942) vermelden een tabel van WIBAUT van 375 stambomen, ontleend aan publikaties van DE WILDE (1919), JULIA BELL (1922) en WIBAUT zelf (1940). Van de 893 patiënten

met dystrophia retinae pigmentosa waren 162 doof (= 18%): een opmerkelijk groot aantal.

Sommige schrijvers (FISCHER, STEINBERG, KÄHN, VAN GILSE c.s., WAARDENBURG) menen, dat één gen verantwoordelijk is voor het ontstaan van beide aandoeningen, andere (ALBRECHT, HANHART, SÉCRÉTAN) nemen aparte genen voor deze twee afwijkingen aan, die dan min of meer aan elkaar gekoppeld zouden zijn. ALBRECHT wijst hierbij op het feit, dat de doofheid aangeboren en constant is, terwijl de dystrophia retinae pigmentosa eerst later in het leven verschijnt en progressief is. Een recente hypothese over dit probleem is opgesteld door ALAGNA en NIZIČIĆ (1953). Zij zoeken de oorsprong van erfelijke aangeboren doofheid en dystrophia retinae pigmentosa in een ontwikkelingsstoornis van het epitheel van retina en labyrint. Beide kunnen in het vroege embryonale leven beschadigd worden door een zelfde oorzaak. Of deze oorzaak al of niet erfelijk is, laten de schrijvers in het midden.

ARNVIG (1955) wijst er op, dat vestibularisstoornissen, die bij erfelijke doofheid zeldzaam zijn, juist veel voorkomen bij de combinatie van doofheid met dystrophia retinae pigmentosa.

HANHART (1938) vond in stambomen van doofgeborenen vaak oligofrenie en hypogenitalisme. ALBRECHT daarentegen vond geen correlatie met oligofrenie, schizofrenie, psychosen, strabisme, hypogenitalisme, infantilisme of cerebellaire ataxie. Volgens HOPKINS c.s. staat de erfelijke aangeboren doofheid van kinderen ook niet in correlatie met het geboortenummer, het verschil in leeftijd met de moeder of het voorafgaan of volgen van een abortus op de geboorte van het dove kind. KLIMANEK (1947) vond geen correlatie van erfelijke doofheid met een bepaalde bloedgroep van het ABO-systeem.

In 1951 beschreef WAARDENBURG een uitvoerige studie over een irregulair-dominant syndroom, dat in zijn volledige uitdrukking een combinatie is van ooglidafwijkingen, heterochromie van de iris, witte haarlok en brede neuswortel met aangeboren doofheid. Het bleek, dat de expressiviteit van de verschillende kenmerken sterk wisselde. Zo komt de doofheid slechts bij 20% van de lijdens aan dit syndroom tot uiting.

In de literatuur vindt men ook mededelingen over het samengaan van aangeboren doofheid met andere aandoeningen, die als erfelijk beschouwd worden, zoals het syndroom van LAURENCE-MOON-BIEDL: degeneratio adiposogenitalis met idiotie, dystrophia retinae pigmentosa en vaak doofheid en oog- en vingerafwijkingen, het syndroom van KLIPPEL-FEIL: spina bifida cervicalis met vergroeiing van de halswervels, waarbij soms ook aangeboren doofheid voorkomt.

Ook de progressieve heredo-degeneratieve binnenoordofheid kan met

andere afwijkingen gepaard gaan. Ook hier is de meest voorkomende combinatie die met dystrophia retinae pigmentosa (NETTLESHIP 1907). Deze combinatie is dominant erfelijk. Ook zijn combinaties beschreven van erfelijke progressieve doofheid met congenitale nierafwijkingen, zoals de erfelijke hemorragische nefritis (ALPORT 1927) en de erfelijke interstitiële pyelonefritis (DOLOWITZ en STEPHENS 1952).

4.9 Indeling van de verschillende vormen van erfelijke doofheid

STEURER (1926) maakte bij zijn indeling van erfelijke doofheid onderscheid tussen:

1. a- en hypoplasieën, die ontstaan door een geheel of gedeeltelijk tekort schieten bij de aanleg van het gehoororgaan;
2. regressieve veranderingen, die optreden in een reeds ontwikkeld orgaan.

Van deze verdeling gaan CAWTHORNE en HINCHCLIFFE (1956) uit bij hun voorstel voor een nieuwe classificatie van de erfelijke doofheid, die gebaseerd is op de etiologie. Een verder onderscheid wordt gemaakt naar de klinische vormen, het genetisch gedrag en het al of niet voorkomen van andere afwijkingen. Een dergelijke indeling naar de etiologie is een verbetering ten opzichte van de vroegere indelingen naar de anatomische bevindingen (SIEBENMANN), nu men meer inzicht verkregen heeft in de oorzaken van de erfelijke doofheid.

CAWTHORNE en HINCHCLIFFE onderscheiden:

- I. Aplasieën: klinisch: aangeboren niet progressieve doofheid;
etiologisch: ontwikkelings-anomalie;
1. zuivere gehoordefecten: in afnemende ernst:
 1. MICHEL's type (1863) van doofheid: totale doofheid;
 2. MONDINI's type (1791) van doofheid: totale doofheid;
 3. cochleo-sacculaire stilstand (SCHEIBE 1892, ALBRECHT 1923): sub-totale of partiële doofheid, die meestal recessief erfelijk is;
 4. perceptie-dofheid voor hoge tonen (ALEXANDER 1927, JOHNSEN 1952):
 - a. dominant erfelijk;
 - b. recessief erfelijk.
 1. en 2. zijn wellicht hetzelfde type. Volgens verscheidene auteurs is het door MONDINI beschreven geval echter een aangeboren vorm van progressieve binnenoordofheid.

2. gehoordefecten, gecombineerd met andere abnormaliteiten:
 1. aangeboren atresie van de gehoorgang;
 2. dystrophia retinae pigmentosa (ook retinitis pigmentosa genoemd):
 - a. met normale vestibulaire reacties;
 - b. zonder vestibulaire reacties (LOEBELL 1938);
 3. abnormale pigmentatie en mongoloïd uiterlijk; (MENDE 1926);
 4. ooglidafwijkingen, brede neuswortel, heterochromie van de iris en witte haarlok: het door WAARDENBURG beschreven syndroom.
3. en 4. zijn misschien hetzelfde type.

II. Abiotrofieën: klinisch: later ontstane progressieve doofheid;
etiologisch: regressieve veranderingen:

1. zuivere gehoordefecten: meestal dominant erfelijk. Deze vormen zijn volgens CAWTHORNE en HINCHCLIFFE nader te onderscheiden naar de wijze van erfelijkheid, de leeftijd van ontstaan en het al of niet vóórkomen van oorsuizen. Voor de verschillende wijzen van erfelijke overdracht noemen zij enige stambomen van ERSNER en SALTZMANN (1941) en FORD (1952). Deze stambomen kunnen ons inziens even goed wijzen op een irregulaire dominantie als op een andere wijze van overerving. De verschillen in leeftijden van ontstaan en het al of niet aanwezig zijn van oorsuizen kunnen ook in een zelfde stamboom voorkomen, zodat er dan geen sprake is van verschil in type, maar van verschil in expressie van hetzelfde gen.
2. gehoordefecten, gecombineerd met andere abnormaliteiten:
 1. dystrophia retinae pigmentosa (NETTLESHIP 1907);
 2. nierafwijkingen:
 - a. erfelijke hemorragische nefritis (ALPORT 1927, REYERSBACH en BUTLER 1954): deze afwijking is congenitaal en progressief: er zijn aanvallen van koorts en hematurie, vaak gecombineerd met doofheid; de schrijvers vermelden niet, of deze doofheid aangeboren is; de aandoening kan zowel mannen als vrouwen betreffen: de mannelijke lijders in deze families sterven vroegtijdig aan de nierafwijkingen, de vrouwelijke niet;
 - b. erfelijke interstitiële pyelonefritis (DOLOWITZ en STEPHENS 1952);
 3. groeven in het uitwendige oor boven de tragus en branchiale fistels (FOURMAN en FOURMAN 1955);
 4. congenitale familiale anhidrosis (HELWEG-LARSEN en LUDWIGSEN 1946).

III. Bloedgroep-antagonismen (COQUET 1944, CRABTREE en GERRARD 1950, GOODHILL 1950).

IV. Familiaire neurofibromatose (GARDNER en FRAZIER 1930).

De bloedgroep-antagonismen – meestal betreft het een rhesus-antagonisme – zijn een voorbeeld van een combinatie van erfelijke en niet-erfelijke factoren bij het ontstaan van aangeboren doofheid. De bloedgroepen vertonen een erfelijkheidsmodus, die de wetten van MENDEL volgt, maar door de verschillende bloedgroepen van de rhesus-negatieve moeder en het rhesus-positieve kind ontstaan antigenen, die toxisch kunnen inwerken op de zich ontwikkelende organen van het kind, met name op het binnenoor.

CAWTHORNE en HINCHCLIFFE noemen ook de familiale neurofibromatose bij hun indeling van de erfelijke doofheid. Daar deze gezwellen, die soms familiair voorkomen, slechts in enkele gevallen de nervus acusticus aantasten en dan secundair doofheid veroorzaken, kan men hier niet spreken van erfelijke doofheid in engere zin. De aandoening tast niet het gehoororgaan zelf, doch de gehoorzenuw aan, en dit nog slechts zelden.

4.10 *Betrekkingen tussen erfelijke doofheid en andere afwijkingen, die gehoorverliezen kunnen veroorzaken*

Bij de analyse van het materiaal van FAY viel het HAMMERSCHLAG (1912) op, dat er in de families van congenitale doven ook vaak personen met andere oorafwijkingen voorkwamen. Na hem vermeldde ook andere onderzoekers (o.a. BIGLER 1929, METZKES 1929, HANHART 1938, GROHMANN 1939, LINDENOV 1945) een opmerkelijk aantal personen met een gestoord gehoor in stambomen van erfelijke doven.

HAMMERSCHLAG stelde naar aanleiding van zijn bevindingen de hypothese op, dat beschadigingen van het gehoororgaan en inteelt tezamen kunnen leiden naar een geleidelijke erfelijke degeneratie van het gehoororgaan, die na verscheidene generaties zo sterk wordt, dat zij kan worden tot een erfelijke doofheid, die de wetten van MENDEL gaat volgen. De verschillende vormen van constitutionele oorafwijkingen ziet HAMMERSCHLAG als verschillende facetten van een heredo-degeneratio acustico-optico-cerebro-spinalis, waartoe hij ook verschillende afwijkingen van de ogen, zoals dystrophia retinae pigmentosa, en van het zenuwstelsel, zoals hereditaire ataxie, rekent.

Deze hypothese van HAMMERSCHLAG gaat uit van het principe van

LAMARCK, dat het ontstaan van erfelijke eigenschappen door de voortdurende inwerking van uitwendige krachten gedurende vele generaties aanneemt. De meeste onderzoekers, die zich bezig houden met het ontstaan van de erfelijke doofheid, verwerpen dit principe en zij menen, dat deze kan ontstaan door mutaties van genen. Verscheidene schrijvers nemen wel een erfelijke constitutie aan, die gemakkelijk tot gehoorafwijkingen kan leiden.

Zo neemt BIGLER (1929) aan, dat de aangeboren doofheid slechts een maximale uiting is van een gehoordefect, dat in de belaste families in verschillende graden kan voorkomen.

HANHART (1938) daarentegen acht een constitutionele minderwaardigheid van het gehoorapparaat mogelijk, maar niet bewezen. Hij verwerpt de hypothese van HAMMERSCHLAG en houdt de recessief-erfelijke doofheid voor een zuiver erfelijke aandoening, die ontstaan is door mutatie van een gen in het voorgeslacht. Vooral ingesoleerde gemeenschappen en bij huwelijken van bloedverwanten is de kans groot, dat dergelijke gemuteerde genen in homozygote toestand voorkomen en dan recessief-erfelijke doofheid veroorzaken.

Ook LINDENOV (1945) vindt bij de familieleden van erfelijke doven een opmerkelijk aantal personen met verworven hoorstoornissen: dit percentage (0,5%) verschilt volgens berekeningen zelfs significant van het percentage personen met verworven doofheid in de gehele bevolking, dat op 0,02% geschat wordt. Volgens LINDENOV is het niet duidelijk, of het veelvuldig voorkomen van verworven doofheid in deze families moet toegeschreven worden aan een aanleg voor de erfelijke doofheid zelf of aan een aparte predispositie voor het ontstaan van beschadigingen van het gehoororgaan.

GROHMANN (1939) verklaart het samentreffen van verschillende oorqualen in dezelfde families door de veelvuldige huwelijken van doven onderling, waardoor genetisch en klinisch verschillende oorafwijkingen elkaar vaker ontmoeten in dezelfde families dan men op grond van het toeval zou kunnen verwachten. Inderdaad maken deze huwelijken van doven onderling de genetische analyse van bepaalde stambomen, waarin verschillende gehoorafwijkingen voorkomen, vaak moeilijk en soms onmogelijk.

In de meer recente literatuur vindt men enkele mededelingen over families, waarvan bepaalde leden doof zijn geworden door uiteenlopende oorzaken. Zo vermeldt KRISTENSEN (1949) drie zusters, waarvan de eerste van de geboorte af doof was, de tweede doof geworden was na mazelen op 7-jarige leeftijd en de derde na een partus op 24-jarige leeftijd.

DE KLEIJN (1941) vermeldt een viertal patiënten, die eerst aan één oor doof geworden waren door verschillende oorzaken en later aan het andere, waarna de gehoorresten vrijwel symmetrisch bleken te zijn.

In Nederland komt een familie voor met drie dove gezinsleden: een is doofgeboren, de tweede doof geworden na meningitis, de derde na een val op het hoofd (JONGKEES: persoonlijke mededeling).

EVERBERG (1956) vermeldt een viertal stambomen, waarin doofheid aan één oor voorkomt bij verscheidene familieleden. Bij sommigen blijkt deze doofheid aangeboren te zijn, bij anderen is zij later spontaan of na een uitwendige oorzaak (roodvonk, meningitis, verkoudheid (?) ontstaan.

Dergelijke casuïstische mededelingen versterken de hypothese, dat er een erfelijke constitutie voorkomt, die het gehoororgaan gevoeliger maakt voor beschadigingen. ALTMANN (1950), die wij reeds eerder aanhaalden, noemt dit een erfelijke gelokaliseerde orgaanzwakheid van het slakkehuissysteem.

PORTMANN en DAVID (1956) veronderstellen, dat er naast de zuiver erfelijke en de zuiver exogene vormen van doofheid andere voorkomen, die door een samengaan van endogene en exogene factoren kunnen ontstaan. Ook bij andere aandoeningen ziet men vaak een combinatie van milieu- en erfelijkheidsinvloeden als oorzaken.

In deze studie hebben wij het materiaal van onderzoek zoveel mogelijk gezuiverd van die gevallen, waarbij niet-erfelijke oorzaken van doofheid genoemd zouden kunnen worden.

Samenvattend kan men zeggen, dat het maken van onderscheid tussen erfelijke en verworven doofheid vaak bij individuele patiënten niet mogelijk is door de volgende oorzaken:

1. een onbetrouwbare anamnese en onvolledige klinische gegevens;
2. het vóórkomen van ziekten, die tot doofheid kunnen leiden, in families met erfelijke doofheid;
3. het vóórkomen van één geval van doofheid zonder bekende oorzaak in een familie;
4. het vóórkomen van twee of meer gevallen van doofheid door verschillende oorzaken bij eenzelfde familie;
5. onderlinge huwelijken van personen met doofheid door verschillende oorzaken.

4.11 Percentage erfelijke doofheid

Wanneer men in de literatuur nagaat, welk percentage van een onderzocht aantal doven men voor erfelijk houdt, blijken de getallen

sterk uiteen te lopen. Deze verschillen kan men toeschrijven aan:

1. het uitgangspunt van de onderzoekers ten aanzien van het materiaal is vaak verschillend: sommigen gaan uit van de personen met een vroeg ontstane doofheid onder een gehele bevolking van een land of streek, anderen van de leerlingen van een dovenschool;
2. in ieder materiaal komt een aantal gevallen voor van doofheid door onbekende oorzaak, waarbij geen doofheid in de familie voorkomt;
3. door de verfijning van de methoden van onderzoek in de loop van de jaren kan de diagnose erfelijke doofheid met grotere nauwkeurigheid aangenomen of verworpen worden;
4. de frequentie van erfelijke doofheid kan in verschillende landen en streken uiteenlopen;
5. door betere behandeling van otitis media en andere infectieziekten kan het aantal erfelijke doven relatief toegenomen zijn;
6. door het bekend worden van de invloed van rhesus-antagonisme als oorzaken van aangeboren doofheid kan het aantal erfelijke doven relatief lager zijn geworden bij recente literatuur-opgaven: in vroeger jaren werd een doofheid eerder erfelijk genoemd, die later veroorzaakt bleek te zijn door pre-natale invloeden.

De schattingen van het percentage erfelijke doofheid ten opzichte van aangeboren en vroeg voorkomende doofheid variëren van 26% tot 70%. Omdat LINDENOV in Denemarken en HOPKINS c.s. in Amerika een groot materiaal bewerkt hebben en scherp omschreven maatstaven voor de diagnostiek hebben aangelegd, vermelden wij hun cijfers nader.

LINDENOV telt onder zijn 480 onderzochte doven 157 gevallen van waarschijnlijk of zeker erfelijke en 188 gevallen van verkregen doofheid. Bij 135 personen was de diagnose niet te stellen. De percentuele verhouding is dan: 33% erfelijke, 39% verworven en 28% niet te classificeren doofheid.

HOPKINS c.s. (1954) vermelden de onderstaande cijfers.

	1931/32	1941/42	1951/52
erfelijke doofheid	53 (35%)	47 (32%)	36 (26%)
congenitale doofheid door andere bekende oorzaken	31 (21%)	72 (49%)	66 (48%)
verworven doofheid	42 (28%)	18 (12%)	21 (15%)
onbekende en waarschijnlijk congenitale doofheid	24 (16%)	11 (7%)	14 (10%)
	150	148	137

Deze cijfers geven dus nogal wat variatie te zien.

Over het aantal erfelijke doven in een bevolkingsgroep vindt men slechts sporadisch mededelingen in de literatuur. De genoemde cijfers zijn slechts globale schattingen. Wel vindt men meer vermeldingen van het aantal doofstommen, dus van het aantal personen, dat doofgeboren of op jonge leeftijd doof geworden is. LINDENOV vermeldt een lijst van het aantal doofstommen per 100.000 inwoners van verschillende landen:

Duitsland (1925)	55	Zweden (1930)	87
Frankrijk (1926)	47	Rusland (1933)	79
U.S.A.	46	Engeland en Wales (1937)	80
Noorwegen (1930)	53	Denemarken (1940)	43

SÉCRÉTAN vermeldt voor Zwitserland in 1870 245 doofstommen per 100.000 inwoners, in 1930 nog 179. Deze daling moet toegeschreven worden aan de vermindering van het aantal lijdens aan endemische krop door de invoering van gejodeerd zout. Toch is het aantal doofstommen in Zwitserland nog opvallend hoog. Dit is volgens SÉCRÉTAN te wijten aan de sterke inteelt in geïsoleerde gemeenschappen, zoals b.v. het kanton Valais, dat in 1945 nog bijna 300 doofstommen per 100.000 inwoners telde.

CHEESEMAN en STEVENSON, die in 1956 vrijwel alle doofstommen van Noord-Ierland onderzochten, vermeldde 613 doofstommen, waarvan 424 doofgeborenen op een bevolking van 1.370.000 inwoners. Dit is per 100.000 inwoners 45 doofstommen, waarvan 31 doofgeborenen.

Voor Nederland worden 33 doofstommen op 100.000 inwoners vermeld (WILDERVANCK 1957).

5 OPZET EN DOELSTELLINGEN VAN HET ONDERZOEK

5.1 *Selectie van de onderzochte gezinnen*

Allereerst hebben wij een nauwkeurige selectie van de onderzochte gezinnen toegepast naar de diagnostiek van de doofheid. Wij hebben daarbij voor ogen gehouden, dat de aangeboren recessief-erfelijke doofheid het eigenlijke onderwerp van deze studie vormt. Om de verschillende doelstellingen van het onderzoek scherper van elkaar te kunnen onderscheiden hebben wij de gezinnen verdeeld in twee hoofdgroepen, namelijk gezinnen met twee horende ouders en gezinnen met één of twee dove ouders. De nadere gegevens omtrent deze gezinnen zijn vermeld in hoofdstuk 6.

5.2 *Genetisch onderzoek van de gezinnen met recessief-erfelijke doofheid, waarvan de ouders horend zijn*

Bij de gezinnen met horende ouders hebben wij onder meer een onderzoek ingesteld naar de verhouding van het aantal horende en dove kinderen en naar een mogelijke invloed van geslacht en geboortenummer van dove en horende kinderen om het recessieve karakter van de erfelijke doofheid te kunnen toetsen (hoofdstuk 7). Voor de gezinnen met één of twee dove ouders is een dergelijk onderzoek niet mogelijk, omdat de verhoudingen van doven en horenden hier anders liggen en afhankelijk zijn van de oorzaken van de doofheid bij de ouders.

5.3 *Geografische verspreiding. Nader onderzoek van enige stambomen*

Ook hebben wij een overzicht opgesteld omtrent de geografische verspreiding van de gezinnen, waarin recessief-erfelijke doofheid voorkomt, over het onderzochte gebied. Als uitgangspunt hiervoor is niet de huidige woonplaats, maar de geboorteplaats van de doven gekozen. Deze laatste kan een zuiverder beeld geven van de afkomst van de doven en hun familie. Voor hen, die in het onderzochte gebied geboren én woonachtig zijn, hebben wij een antwoord trachten te geven op de vraag, of zij al of niet uit een zogenaamd isolaat afkomstig zijn, dat wil zeggen uit een bevolkingsgroep met een beperkte huwelijkskeuze.

Daarnaast hebben wij enige stambomen nader onderzocht. Deze betreffen families met een „isolaat” karakter en families, waarin het voorkomen van erfelijke doofheid bij verschillende leden een merkwaardig overervingspatroon vertoont.

In de literatuur vindt men namelijk meer dan eens vermeldingen van huwelijken van twee recessief-erfelijke doven met uitsluitend horende of horende en dove kinderen. Wanneer men uitgaat van de veronderstelling, dat recessief-erfelijke doofheid wordt overgebracht door één enkel autosomaal gen, zoals ALBRECHT aanvankelijk veronderstelde, kunnen twee recessief-erfelijke doven uitsluitend dove kinderen verkrijgen. In onze studie is gebleken, dat het voorkomen van horende kinderen bij twee recessief-erfelijke dove ouders niet zo zeldzaam is.

Zoals uit de literatuur blijkt, nemen vele auteurs aan, dat meer dan één gen in homozygote toestand erfelijke doofheid kan veroorzaken. Aan de hand van onderlinge verwantschap in onze stambomen en van de geografische verspreiding willen wij nagaan, of het aantal genen, dat aangeboren doofheid kan veroorzaken, voor het onderzochte gebied misschien nader te bepalen is en of een bepaald gen meer voorkomt in een bepaalde streek (hoofdstuk 8).

5.4 *Gehooronderzoek bij overdragers van een gen voor recessief-erfelijke doofheid*

Volgens de literatuur wordt de aangeboren erfelijke doofheid in de meeste gevallen overgedragen door een recessief gen. Volgens de theorie komt een recessief gen alleen in homozygote toestand tot uitdrukking; het fenotype bij heterozygoten wordt bepaald door de dominante partner van het gen. Er zijn echter enige recessief-erfelijke aandoeningen beschreven, waarbij een heterozygote overdrager lichte, doch kenbare afwijkingen van de normale toestand vertoont.

Zo hebben WAARDENBURG en VAN DEN BOSCH in 1953 enige families met albinismus oculi beschreven, waarbij een aan het X-chromosoom gebonden erfelijkheid voorkomt. De vrouwelijke overdraagsters van dit gen zijn kenbaar aan een diafanie van de iris voor teruggekaatst licht, doch de iris zelf en de fundus oculi zijn normaal gepigmenteerd. Later is gebleken, dat deze kenbaarheid niet bij alle overdraagsters voorkomt en slechts tot enige families beperkt blijft.

Op het eerste internationale congres voor antropogenetica in 1956 te Kopenhagen deelde HSIA uit Boston mede een methode gevonden te hebben om de overdragers van een recessief gen voor fenylketonurie te kunnen herkennen.

Bij ons onderzoek willen wij nagaan, of de schijnbaar normaal horende overdragers van een gen voor recessief-erfelijke doofheid kenbaar kunnen zijn aan lichte afwijkingen van hun gehoor. Ook willen wij onderzoeken, of dergelijke afwijkingen bij enkele dan wel alle families voorkomen. De voornaamste doelstelling van ons onderzoek is nu het beantwoorden van de vraag, of het recessieve allel voor erfelijke doofheid bij heterozygoten aangetoond kan worden (hoofdstuk 9). Als heterozygoten kan men zeker de horende ouders van erfelijke doofgeborenen beschouwen.

5.5 Diagnostiek

In deze studie hebben wij ons beperkt tot de problemen van de recessief-erfelijke aangeboren doofheid. Om deze reden hebben wij in ons materiaal een strengere selectie toegepast dan bij andere onderzoeken gebruikelijk is. Bij ieder onderzoek over erfelijke doofheid ontmoet men een vrij groot aantal gezinnen met één doof kind, dat in de eerste levensjaren geen ziekte heeft doorgemaakt, die tot doofheid kan leiden, terwijl er geen doofheid in de familie voorkomt en de ouders geen bloedverwanten van elkaar zijn. Bij deze gezinnen bestaat geen positieve aanduiding voor het aannemen van erfelijke of verworven doofheid. LINDENOV noemt deze gevallen „mogelijk erfelijke doofheid”. Hij vermeldt bij zijn onderzoek 28% van dergelijke gevallen, HOPKINS c.s. 7% en 16% bij het hunne over twee tijdvakken van elk tien jaar.

Wanneer men deze gezinnen mede in zijn onderzoek betreft, heeft men minder kans personen met erfelijke doofheid uit te sluiten, doch anderzijds wordt het onderzoek minder zuiver, omdat oorzaken van exogene doofheid onopgemerkt kunnen blijven en de doofheid ten onrechte als erfelijk wordt beschouwd.

Bij ons onderzoek hebben wij deze gezinnen met één doofgeboren kind zonder nadere aanwijzingen voor erfelijke doofheid bewust weggelaten om het materiaal zo zuiver mogelijk te houden. Het streven naar een hogere graad van selectie is ten koste gegaan van de volledigheid. Ons onderzoek kan dan ook niet de pretentie hebben alle gevallen van erfelijke doofheid in het onderzochte gebied te omvatten.

Wij zijn uitgegaan van de opgaven, die de vijf dovenscholen in Nederland ons verstrekt hebben over hun leerlingen en oud-leerlingen, die in Zuid-Holland wonen. Het grootste aantal is afkomstig van het Christelijk Doofstommen-instituut „Effatha” te Voorburg, het Rooms-Katholiek Doofstommen-instituut te Sint Michielsgestel en de Doofstommenschool te Rotterdam. Slechts enkele opgaven zijn afkomstig van de

scholen te Amsterdam en Groningen. Voor zover wij hebben kunnen nagaan, zijn deze opgaven vrij volledig betreffende personen met niet-exogene doofheid.

Wij hebben ons onderzoek beperkt tot de provincie Zuid-Holland. Wanneer er bij de opgaven van de instituten een aantekening was gemaakt, die erfelijke doofheid aannemelijk kon maken, hebben wij het gezin bezocht. In totaal hebben wij 122 gezinnen persoonlijk bezocht.

Bij het stellen van de etiologische diagnose van de doofheid hebben wij de in hoofdstuk 4 vermelde maatstaven van LINDENOV aangelegd met een aanvulling om de invloed van bloedverwantschap van de ouders tot uitdrukking te brengen.

Wij hebben geen erfelijke doofheid aangenomen, wanneer in de anamnese van de doofgeborene feiten worden vermeld, die de doofheid kunnen hebben veroorzaakt, zoals bv. rubeola in de graviditeit.

Erfelijke doofheid hebben wij waarschijnlijk geacht bij doofgeborenen die een ander doofgeboren familielid bezitten of waarvan de ouders bloedverwant zijn.

Erfelijke doofheid hebben wij voor vrijwel zeker gehouden bij doofgeborenen met twee of meer doofgeboren familieleden of één doofgeboren familielid en bloedverwantschap van de ouders.

Dubieus blijven die gevallen, waarin zowel genetische als uitwendige oorzaken de doofheid kunnen hebben veroorzaakt.

Bij het onderzoek van het gehoor van de horende familieleden van erfelijke doven hebben wij ook aan de hand van de stamboom nagegaan, of er bij een bepaalde familie geen sprake kan zijn van (onregelmatig)-dominant-erfelijke binnenoordofheid of otosklerose. Ook deze gevallen hebben wij bij de selectie terzijde gelegd.

5.6 Methodiek van het onderzoek

Bij het bezoek aan de gezinnen werden de namen, geboortedata en geboorteplaatsen van alle gezinsleden en van de grootouders opgenomen. Er werd navraag gedaan naar de oorzaken van de doofheid, de zwangerschap van de moeder, de afwijkingen en doorgemaakte ziekten van de doven. Tevens vroegen wij naar het voorkomen van doofheid in de familie en naar eventuele bloedverwantschap van de ouders. De gegevens werden later geverifieerd en uitgebreid met die van het geneeskundig onderzoek aan de instituten en van de bevolkingsregisters. De stamboom werd zover mogelijk nagegaan.

Het gehooronderzoek bestond uit inspectie van de oren en de trommelvliezen, de stemvorkproeven van WEBER en RINNE en het opnemen

van een continue audiogram voor lucht- en beengeleiding in een stille kamer van het huis. *) De fluisterspraak kon in verscheidene gevallen niet op de juiste manier onderzocht worden, omdat het vertrek hiervoor te klein was. Het audiometrisch onderzoek maakt het opnemen van de fluisterspraak ook niet zo noodzakelijk.

6 SELECTIE EN INDELING VAN DE ONDERZOCHE GEZINNEN

6.1 Selectie van de onderzochte gezinnen

In totaal bezochten wij 122 gezinnen in de provincie Zuid-Holland, waarbij volgens de opgaven van de instituten erfelijke doofheid aan- nemelijk kon zijn. Bij nader onderzoek blijkt echter, dat de doofheid in verscheidene gevallen aan andere dan erfelijke oorzaken toegeschreven kan worden, wanneer wij uitgaan van onze hierboven beschreven maat- staven. De onderzochte gezinnen zijn nader te verdelen in 70 gezinnen met twee horende ouders en 52 gezinnen met een of twee dove ouders.

De nummering van de gezinnen is gedaan in de volgorde van het onderzoek. Hierbij ondervonden wij een moeilijkheid. Een gehuwde dove met kinderen kan namelijk beschouwd worden als kind in het gezin van zijn ouders of als vader of moeder in zijn eigen gezin. Om verwarring te voorkómen hebben wij de gezinnen met horende ouders de nummers 1 t/m 70 gegeven, die met één of twee dove ouders de nummers 101 t/m 152. Bij de laatste groep hebben wij ook vermeld, of de dove hierin de vader (p) of de moeder (m) is. Wanneer deze persoon ook als kind voor- komt in het onderzochte gezin van zijn ouders, is hiernaar verwezen.

6.2 Indeling van de 70 onderzochte gezinnen met horende ouders naar de oorzaken van de doofheid bij de kinderen

Bij de 70 gezinnen met horende ouders vonden wij de volgende oor- zaken voor de doofheid bij de kinderen:

vrijwel zeker recessief-erfelijke doofheid	31	} 54
waarschijnlijk recessief-erfelijke doofheid	23	
mogelijk recessief-erfelijke doofheid	2	
dominante vorm van erfelijke perceptiedoofheid	3	
geleidingshardhorendheid	1	
waarschijnlijk exogene doofheid	5	
doofheid met onzekere oorzaak	5	
	70	

*) De Gezondheidsorganisatie T.N.O. gaf een subsidie om een audiometer aan te schaffen ten behoeve van ons onderzoek, waarvoor wij zeer erkentelijk zijn.

a. Vrijwel zeker (z) of waarschijnlijk (w) recessief-erfelijke doofheid:

nummer	diagnose rec. erf. doofheid	kinderen	hiervan doodgeboren	aantal overleden kinderen	bloedverwantschap ouders	verwantschap met andere gezinnen	doodgeborenen in familie volgens anamnese	stamboom-onderzoek	opmerkingen
1	z	3	1	—	+	+	++ ¹⁾	++ ²⁾	uit K
2	z	3	1	—	+	+	++	++	uit K
3	z	12	3	1 hor.	+	+	++	++	uit K
4	w	2	2	—	—	—	—	—	
5	z	15	5	2 hor.	+	—	+	—	
7	z	9	3	—	—	—	—	++	
9	w	5	2	—	—	—	—	—	
11	z	4	1	—	+	+	++	++	uit K
12	z	7	2	—	+	+	—	++	uit K
13	w	3	2	—	—	—	—	+	
14	w	9	2	2 hor. en 1 dove	—	—	—	++	1 probandus heeft ook cerebellaire aand.
15	w	1	1	—	—	—	++	—	
16	w	9	2	—	—	—	—	—	
18	w	2	2	—	—	—	?	—	
19	w	4	1	—	—	met 48	+	—	
20	w	2	2	—	—	—	—	—	
21	w	4	2	—	—	—	—	+	
23	z	3	3	—	+	—	—	+	uit Y; alle probandi hebben ook nachtblindheid
24	z	9	3	—	—	—	—	—	
25	w	4	2	—	—	—	—	—	
28	z	3	1	—	—	met 131p en 132m	++	+	uit Y
30	z	2	2	—	+	—	—	+	
31	z	3	2	1 hor. en 1 dove	+	—	+	—	
32	w	2	1	—	—	—	+	—	
33	z	4	1	—	+	+	+	++	uit K
34	z	2	1	—	+	+	—	++	uit K
35	z	5	4	—	—	—	—	+	
36	z	5	2	—	+	—	—	++	uit K, maar niet met andere stambomen verwant
37	z	4	1	—	+	+	+	++	uit K
38	w	2	2	—	—	—	—	—	
39	w	11	2	2 hor.	—	—	—	—	
41	w	6	2	—	—	—	—	—	
43	z	4	2	—	—	—	++	+	
45	z	4	2	—	—	—	++	—	
46	w	4	1	—	—	—	+	—	
47	z	4	2	—	—	—	++	—	
48	w	1	1	—	—	met 19	+	—	
49	z	12	5	—	+	—	—	—	
51	z	4	2	1 hor.	—	met 148m	++	—	uit Y

¹⁾ + betekent 1 doofgeb. ++ 2 of meer doofgeb. in de naaste familie.

²⁾ + betekent stamboomonderzoek tot enkele generaties of van één der ouders,

++ betekent stamboomonderzoek tot minstens 5 generaties van beide ouders.

nummer	diagnose rec. erf. doofheid	kinderen	hiervan doodgeboren	aantal overleden kinderen	bloedverwantschap ouders	verwantschap met andere gezinnen	doodgeborenen in familie volgens anamnese	stamboom-onderzoek	opmerkingen
52	z	2	2	—	+	met 131m	—	++	uit Y
53	w	10	1	—	—	—	++	+	uit Y
55	z	4	2	—	—	—	—	+	
56	z	11	5	2 hor.	—	met 57	—	++	
57	w	8	1	1 hor.	+	met 56	—	++	uit Y
59	w	3	1	—	+	—	—	—	
61	z	12	4	—	—	—	?	—	
63	w	3	2	—	—	—	—	+	
64	w	4	2	—	—	—	—	—	
65	w	3	2	—	—	—	—	—	
66	z	3	2	1 hor.	—	met 69	++	+	
67	z	17	5	1 hor. en 2 doven	—	—	—	—	
68	z	2	2	—	+	—	+	+	
69	z	8	2	—	—	met 66	++	—	
70	z	9	4	—	—	—	—	—	

nummer	diagnose doofheid	kinderen	hiervan doof	aantal overleden kinderen	bloedverwantschap ouders	verwantschap met andere gezinnen	doven in familie volgens anamnese	stamboom-onderzoek	opmerkingen
--------	-------------------	----------	--------------	---------------------------	--------------------------	----------------------------------	-----------------------------------	--------------------	-------------

b. Mogelijk recessief-erfelijke doofheid:

42	mog. rec. erf.	5	1	1	—	—	?	—	
58	mog. rec. erf.	5	1	—	—	—	—	—	

c. Dominante vorm van erfelijke perceptiedoofheid: ¹⁾

27	vrijwel zeker dominant erf.	4	2	—	—	—	++	—	in vaders familie zijn verscheidene personen op latere leeftijd hardhorend geworden
44	vrijwel zeker dominant erf.	3	1	1	—	—	++	—	in moeders familie zijn verscheidene personen doofgeboren of later hardhorend geworden
60	wschl. dominant erf.	2	1 doofgeb. 1 doofgewor-den	—	—	—	++	—	in moeders familie zijn verscheidene personen op latere leeftijd hardhorend geworden

¹⁾ De ouders bleken een normaal gehoor of slechts geringe gehoorverliezen te hebben, zodat de dominantie incompleet te noemen is.

nummer	diagnose doofheid	kinderen	hiervan doof	aantal overleden kinderen	bloedverwantschap ouders	verwantschap met andere gezinnen	doven in familie volgens anamnese	stamboom- onderzoek	opmerkingen
--------	----------------------	----------	--------------	------------------------------	-----------------------------	-------------------------------------	--------------------------------------	------------------------	-------------

d. Geleidingshardhorendheid:

62	geleidings- hardhorendh.	5	1 doof- geb., 1 hard- horend geboren	1	—	—	++	—	moeder heeft geleidings- hardhorendheid gekregen, vooral aan re. oor; in moe- ders familie zijn 2 ver- wanten doofgeworden en 1 doofgeboren
----	-----------------------------	---	--	---	---	---	----	---	--

e. Waarschijnlijk exogene doofheid:

8	struma congenita	4	2	—	—	—	—	—	bij vader is lues ontdekt en behandeld vóór geboor- te van het tweede kind
17	lues congenita	2	2	—	—	—	—	—	
22	icterus gravis neo- natorum	14	2	4	—	—	—	—	
40	struma congenita	10	3	—	—	—	—	—	4 kinderen overleden aan geelzucht; probandi had- den bij geboorte flinke geelzucht
50	icterus gravis neonatorum	5	2	—	—	—	—	—	
									probandi hadden ernstige geelzucht bij de geboorte

f. Doofheid met onzekere oorzaak: ¹⁾

6	erfelijk? otitis media?	4	2 (1 doof- gewor- den??)	—	—	—	—	—	1 probandus doofgeboren; andere probandus mis- schien door otitis media doof geworden
10	struma congenita?	2	2	—	—	—	—	—	
26	erfelijk? ?	15	3	1	—	—	++	—	2 probandi doofgeboren en imbeciel; 1 probandus doof door onbekende oor- zaak, in familie van beide ouders zijn verscheidene personen doof geworden
29	?	5	2	—	—	—	+	—	
54	erfelijk? otitis media?	9	3	1	—	—	—	—	1 probandus doofgeboren; 2 probandi misschien door otitis media doof geworden

¹⁾ Bij verscheidene personen is de doofheid misschien ten onrechte aan onbekende oorzaken toegeschreven.

6.3 Indeling van de 52 onderzochte gezinnen met een of twee dove ouders naar de oorzaken van de doofheid en het gehoor van de kinderen

De 52 gezinnen met één of twee dove ouders hebben wij ingedeeld naar de oorzaken van de doofheid bij de ouders en het gehoor van de kinderen. Zo vonden wij:

twee doofgeboren ouders met uitsluitend dove kinderen	8
twee doofgeboren ouders met uitsluitend horende kinderen	14
twee doofgeboren ouders met horende en dove kinderen	1
twee doofgeboren echtgenoten zonder kinderen	2
één der ouders met dominante vorm van erfelijke doofheid	9
één der ouders doofgeboren, de ander met exogene doofheid	8
één der ouders doofgeboren, de ander horend	3
dubieuze oorzaken voor de doofheid bij één of beide ouders	7
	52

a. Twee doofgeboren ouders met uitsluitend dove kinderen:

nummer	diagnose rec. erf. doofheid	aantal dove kinderen	bloedverwantschap ouders	verwantschap met andere gezinnen	doofgeborenen in familie volgens anamnese	stamboom- onderzoek	opmerkingen
114p 114m	z z	3	— —	— —	++ +	— —	zie hfdst. 8 uit gezin 45, zuster van 150p
116p 116m	z z	2	— —	— —	+ +	— +	
121p 121m	z z	3	— —	— misschien met 146m	— ++	+ +	zie hfdst. 8 zuster van 106p
125p 125m	z z	1	— —	— —	++ ++	— —	
128p 128m	z z	1	— —	— —	+ +	— +	uit gezin 47 uit gezin 43
142p 142m	z z	1 of 2?	— —	— —	— —	— —	
146p 146m	z z	1	— —	— misschien met 121m en 106p met 133p	++ +	+ +	uit gezin 35 zie hfdst. 8
151p 151m	z z	2 of 4?	— —	— —	++ —	++ +	

b. Twee doofgeboren ouders met uitsluitend horende kinderen:

nummer	diagnose rec. erf. doofheid	aantal horende kinderen	bloedverwantschap ouders	verwantschap met andere gezinnen	doofgeborenen in familie volgens anamnese	stamboom-onderzoek	opmerkingen
105p 105m	z m	2	+	—	+	++	uit gezin 36, broer v.106m zie hfdst. 8
106p 106m	z z	7	— +	met 146m? —	++ +	+	broer van 121m uit gezin 36, zuster v.105p
109p 109m	m w	1	— —	— —	— +	— +	uit gezin 38, zuster v.110p
110p 110m	w z	1	— —	— met 57	— ++	— ++	uit gezin 38, broer v.109m uit gezin 56, zie hfdst. 8
112p 112m	z w	1	— —	— —	++ +	++ ++	uit gezin 7 niet geheel doof
132p 132m	z z	2	— +	met 131p met 28 en 131p	— ++	— ++	uit Y, broer van 119m uit Y, zie hfdst. 8
133p 133m	z z	2	— —	met 151p —	++ ++	— +	zie hfdst. 8 zuster van 137p, zie hfdst. 8
134p 134m	z z	2	— —	met 141p —	++ ++	++ —	uit Y, broer van 141m zie hfdst. 8
136p 136m	m w	1	— —	— —	— +	— +	uit gezin 63
139p 139m	z z	4	— —	— —	++ ++	— +	broer van 138p, zie hfdst. 8
141p 141m	z z	3	— —	met 141m met 141p	++ ++	++ ++	uit Y } beide echtgen. bloedverw. v. el- kaar; toch horende kinderen, zie hfdst. 8
143p 143m	z z	2	— —	— —	++ ++	— +	broer van 144p
145p 145m	w m	2	— —	— —	— —	— —	broer van 101m zie hfdst. 8
150p 150m	z w	4	— incest?	— —	++ ?	— +	uit gezin 45, broer v.114m

c. Twee doofgeboren ouders met horende en dove kinderen:

nummer	diagnose erfelijke doofheid	aantal kinderen	bloedverwantschap ouders	verwantschap met andere gezinnen	doofgeborenen in familie	stamboom-onderzoek	opmerkingen
101p 101m	w z	1 horend, 1 doof	— —	— —	— +	— —	zie hfdst. 8 zuster van 145p, zie hfdst. 8

nummer	diagnose doofheid	kinderen	hiervan doof	bloedverwantschap ouders	verwantschap met andere gezinnen	doven in familie volgens anamnese	stamboom-onderzoek	opmerkingen
--------	-------------------	----------	--------------	--------------------------	----------------------------------	-----------------------------------	--------------------	-------------

d. Twee doofgeboren echtgenoten zonder kinderen:

148p	wschl. rec. erf.	—	—	—	—	+	—	
148m	vrijwel zeker rec. erf.	—	—	—	met 51	++	—	uit Y
149p	vrijwel zeker rec. erf.	—	—	+	+	+	+	uit K
149m	vrijwel zeker rec. erf.	—	—	—	—	++	—	

e. Een der ouders met dominante vorm van erfelijke doofheid:

117p	otitis media	3	2 slecht-horend geworden	—	—	—	—	
117m	dominant erfelijk	—	—	—	—	++	—	doofgeboren; 2 broers (w.o. 126p) doof geworden
118p	na explosie	8	1 doofgeboren	—	—	—	—	
118m	wschl. dominant erfelijk	—	—	—	—	+	—	op 3-jr. leeftijd doof geworden; broer op 12-jr. leeftijd doof geworden
119p	wschl. dominant erfelijk	4	1 doofgeboren	—	—	?	—	langzamerhand doof geworden door onbekende oorzaak, zie hfdst. 8
119m	vrijwel zeker rec. erf.	—	—	+	met 131p	+	++	zuster van 132p, beiden doofgeboren uit Y, zie hfdst. 8

nummer	diagnose doofheid	kinderen	hiervan doof	bloedverwantschap ouders	verwantschap met andere gezinnen	doven in familie volgens anamnese	stamboom- onderzoek	opmerkingen
126p	dominant erfelijk	2	—	—	—	++	—	langzamerhand doof geworden, evenals één broer; één zuster (117m) doof geworden
126m	onbekend			—	—	—	—	
129p	—	6	2 doofge- boren	—	—	+	—	normaal horend
129m	syndroom van Waardenburg			—	—	+	—	vertoont verschijnselen van het syndroom van Waardenburg, evenals haar vader en 3 van de kinderen (één niet doof)
131p	—	4	doofge- boren tweeling, één kind licht hard- horend	—	met 119m, 132p, 132 m en 28	+	++	normaal horend, uit Y, zie hfdst. 8
131m	dominant erfelijk			—	met 52	++	++	langzamerhand hard- horend geworden, evenals haar moeder, 3 zusters en verscheide- ne kinderen van dezen; uit Y, zie hfdst. 8
140p	schedel- trauma	3	1 horend hard- geboren	—	—	—	—	
140m	wschl. domi- nant erfelijk		1 wordt hardh.	—	—	—	—	doofgeboren
144p	vrijwel zeker rec. erf.	4	1 wordt hard- horend aan één oor	—	—	++	—	doofgeboren, evenals één broer (143p) en één zuster doofgeboren
144m	mogelijk dominant erfelijk			—	—	—	—	
152p	wschl. domi- nant erfelijk	2	2 hard- horend geboren	—	—	—	—	hardhorend geboren
152m	—							normaal horend

f. Een der ouders doofgeboren, de ander met exogene doofheid:

nummer	diagnose doofheid	kinderen	hiervan doof	bloedverwantschap ouders	verwantschap met andere gezinnen	doven in familie volgens anamnese	stamboom- onderzoek	opmerkingen
102p ₁	mogelijk rec. erf.	4	2 doof ge- worden	—	—	—	—	doof geboren
102m	otitis media		door otitis media	—	—	—	—	sinds jonge leeftijd chron. otitis media duplex
102p ₂	—	4	1 doof ge- worden door otitis media					horend
103p	schedel- trauma			?	?	—	—	uit K
103m	vrijwel zeker rec. erf.	—	—	+	+	++	++	uit gezin uit K., zie hfdst. 8
111p	vrijwel zeker rec. erf.			+	+	++	++	uit K., zie hfdst. 8
111m	wschl. sche- deltrauma	1	—	—	—	—	—	
115p ₁	schedel- trauma	5	—	—	—	—	—	doof geworden na schedeltrauma op 3-jr. leeft., zie hfdst. 8
115m	meningitis			—	—	—	—	op 8-jr. leeftijd doof geworden na meningi- tis; is wschl. heterozy- goot voor rec. erf. d., zie hfdst. 8
115p ₂	vrijwel zeker rec. erf.	4	3	—	—	—	—	doofgeboren
120p	vrijwel zeker rec. erf.	2	—	—	—	++	—	uit gezin 115, zie hfdst. 8
120m	meningitis			—	—	—	—	op 3-jr. leeftijd, me- ningitis
124p	meningitis	—	—	—	—	—	—	
124m	wschl. rec. erf.			—	—	+	—	uit gezin 46
127p	otitis media	4	—	—	—	—	—	
127m	mogelijk rec. erf.			—	—	—	—	doofgeboren
138p	vrijwel zeker rec. erf.	1	—	—	—	++	+	broer van 139p
138m	otitis media			—	—	—	—	

g. Een der ouders doofgeboren, de ander normaal horend:

nummer	diagnose doofheid	kinderen	hiervan doof	bloedverwantschap ouders	verwantschap met andere gezinnen	doven in familie volgens anamnese	stamboom- onderzoek	opmerkingen
104p	vrijwel zeker rec. erf.	1	—	—	—	++	+	uit gezin 35
104m	—							horend
107p	—			—				horend, uit K.
107m	vrijwel zeker rec. erf.	5	—	—	+	++	+	uit K
108p	vrijwel zeker rec. erf.	4	—	+	+	+	++	uit gezin 37 uit K
108m	—							horend, uit K

h. Overige gezinnen: ¹⁾

nummer	diagnose doofheid	kinderen	hiervan doof	bloedverwantschap ouders	verwantschap met andere gezinnen	doven in familie volgens anamnese	stamboom- onderzoek	opmerkingen
113p	meningitis	3	1 doof- geboren	—	—	—	—	doofgeboren of op jon- ge leeft. doof geworden
113m	onbekend			—	—	—	—	
122p	erfelijke geleidings- doofheid	3	1 doof- geboren (†) 1 hard- horend geboren	—	—	+	—	hardhorend van ge- boorte af, evenals één zuster; heeft gelei- dingshardhorendheid, evenals zoon
122m	—							horend
123p	wschl. rec. erf.	2	—	—	—	+	—	doofgeboren, evenals zuster
123m	onbekend			—	—	+	—	doofgeboren of op jon- ge leeftijd doof gewor- den; vader is slecht- horend geworden
130p	mogelijk rec. erf.	2	—	—	—	—	—	doofgeboren
130m	rubeola?			+	—	—	—	doofgeboren; ouders waren 6e graad bloed- verwant; moeder heeft tijdens graviditeit ru- beola gehad
135p	onbekend	2	—	—	—	—	—	doofgeboren of op jon- ge leeft. doof geworden
135m	wschl. rec. erf.			—	—	+	—	doofgeboren, evenals broer
137p	vrijwel zeker rec. erf.	2	—	—	—	++	+	broer van 133m
137m	onbekend			—	—	—	—	op 8-jr. leeftijd doof geworden door onbe- kende oorzaak
147p	rec. erf.?	4	—	—	—	++	—	uit gezin 115; doof ge- worden op jonge leef- tijd (?) of doofgebo- ren; broer en zuster doofgeboren
147m	mogelijk rec. erf.			—	—	—	—	doofgeboren

¹⁾ Zie opm. op blz. 60.

7 GENETISCH ONDERZOEK VAN DE GEZINNEN MET RECESSIEF-ERFELIJKE DOOFHEID, WAARVAN DE OUDERS HOREND ZIJN

7.1 Verhouding van horende en dove kinderen in de onderzochte gezinnen

Zoals in hoofdstuk 5 reeds is uiteengezet, is het audiometrisch onderzoek van de horende ouders van de doofgeboren kinderen de primaire doelstelling van ons onderzoek. De genetische analyse, die in dit hoofdstuk wordt beschreven, is niet zozeer bedoeld als een bewijs voor het recessief-erfelijke karakter van de doofheid, maar meer als een toetssteen voor de zuiverheid van het gekozen materiaal. Bij deze analyse heeft het weglaten van de gezinnen met één doofgeboren kind zonder nadere gegevens ongetwijfeld invloed uitgeoefend.

De gevolgde methode van selectie brengt met zich mede, dat de onderzochte gezinnen bij lange na niet de volledige populatie van erfelijke doven in Zuid-Holland omvatten. Immers de gezinnen met twee of meer doofgeborenen werden zonder meer in het onderzoek opgenomen, terwijl de gezinnen met één doofgeborene slechts daarin werden opgenomen, wanneer er sprake was van bloedverwantschap van de ouders of het voorkomen van aangeboren doofheid in de familie. Hierdoor kwamen ook de meeste gezinnen met één kind buiten het onderzoek te vallen.

Bovendien moge men bedenken, dat de geboorte van twee dove kinderen in een gezin eerder aanleiding kan zijn om de gezinsgrootte te beperken dan de geboorte van één of geen dove kinderen, omdat de verantwoording en de pedagogische en financiële lasten voor de ouders in het eerste geval veel hoger zijn. Dit houdt dus in, dat men in zulk een materiaal van onderzoek meer doven zal vinden, dan men zou kunnen verwachten.

Hier komt nog bij, dat grotere gezinnen meer kans hebben bij het onderzoek betrokken te geraken dan kleinere gezinnen, daar de kans op bijvoorbeeld een gezin van 3 kinderen, waarvan 2 doven, aanzienlijk kleiner is dan de kans van een gezin van 8 kinderen, waarvan 2 doven. Wanneer men de kans op doofheid bij een kind van heterozygote ouders stelt op $\frac{1}{4}$, zijn de kansen in bovenvermelde voorbeelden resp.

$$\frac{3!}{1! \times 2!} \times \left(\frac{3}{4}\right)^1 \times \left(\frac{1}{4}\right)^2 = \frac{9}{64} \text{ (ca. 1 op 7) en}$$

$$\frac{8!}{6! \times 2!} \times \left(\frac{3}{4}\right)^6 \times \left(\frac{1}{4}\right)^2 = \frac{20412}{65536} \text{ (ca. 2 op 7)}$$

Wat de gezinnen met minstens twee doofgeboren kinderen betreft, voor zover deze aan de dovenscholen bekend zijn, menen wij echter wel een vrijwel volledige opgave van deze scholen ontvangen te hebben, omdat de leerplicht in Nederland ieder doof kind in principe ter kennis van een dovenschool doet komen. Deze opgegeven gezinnen hebben wij alle zelf bezocht.

De gezinssamenstelling was aldus:

aantal kinderen per gezin	aantal doven per gezin					aantal gezinnen	aantal doven	aantal kinderen
1	2					2	2	2
2	2	7				9	16	18
3	4	5	1			10	17	30
4	5	8				13	21	52
5		2		1		3	8	15
6		1				1	2	6
7		1				1	2	7
8	1	1				2	3	16
9		2	2	1		5	14	45
10	1					1	1	10
11		1			1	2	7	22
12			1	1	1	3	12	36
15					1	1	5	15
17					1	1	5	17
						54	115	291

Laat men de gezinnen met één doof kind weg, dan vindt men: 39 gezinnen met 235 kinderen, waarvan 100 doven.

Wanneer men rekening houdt met bovenvermelde overwegingen ten aanzien van de gevolgde methode van selectie, is het mogelijk de verhouding van horenden en doven te berekenen volgens de methode van de „maximum likelihood” (zie voor de principes van deze methode 2.3). Voor de details van de berekeningen mogen wij verwijzen naar de literatuur. *)

Voor de 39 gezinnen met twee of meer doofgeboren kinderen vonden wij een waarde voor q van 0,311 met een standaard-deviatie van 0,033. De theoretische kans op een doof kind van horende ouders is 0,25 bij eenvoudige recessieve overerving. Het verschil tussen de gevonden en

*) Deze berekeningen werden uitgevoerd door de afdeling statistiek van het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde te Leiden.

de verwachte waarde voor q blijkt 1,85 maal de standaard-deviatie te zijn. Dit verschil wijkt niet significant af van de verwachting bij enkelvoudige recessieve overerving. Wij kunnen dus aannemen, dat het verschil door het toeval verklaard kan worden.

Wanneer men – onder voorbehoud – de 15 gezinnen met één doof kind mede in de berekeningen betreft, vindt men een waarde voor q van 0,257 en een standaard-deviatie van 0,028. Het verschil tussen waargenomen en verwachte waarde wordt dan 0,007, dus minder dan éénmaal de standaard-deviatie.

Uit deze gegevens kan men uiteraard door de onvolledigheid van het materiaal niet veel conclusies trekken, maar wel kan men zeggen, dat er geen enkele aanleiding bestaat tot de veronderstelling, dat de doofheid in de onderzochte gezinnen niet zou berusten op enkelvoudige, autosomale, recessieve overerving.

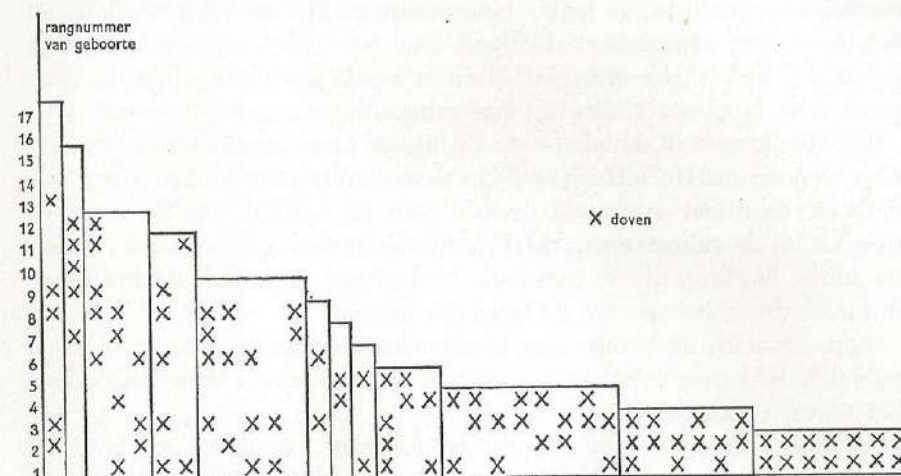
7.2 Verhouding van horenden en doven naar het geslacht

Het totale aantal kinderen was 291, waarvan 144 jongens en 147 meisjes. Van de 115 doven waren 59 jongens en 56 meisjes. Dit is vrijwel gelijk aan de verwachte verhouding, die 57 jongens tegenover 58 meisjes bedraagt. Volgens de χ^2 test vinden wij dan: $\chi^2 = 0,139$ en $p > 0,5$. Er is dus geen reden om aan te nemen, dat de gevonden afwijking niet op toeval zou berusten.

7.3 Rangnummer van geboorte bij dove en horende kinderen

De mogelijke invloed van het rangnummer van geboorte op het ontstaan van de aangeboren doofheid gingen wij na volgens het door PENROSE ontwikkelde principe. Hierbij berekent men in ieder gezin voor elk rangnummer de kans, dat het onderhavige kind doofgeboren kan zijn. Dit is immers de kans, die het kind heeft, wanneer het rangnummer van geboorte geen enkele invloed heeft. De kans, dat een kind met een bepaald rangnummer doofgeboren is in de onderzochte gezinnen tezamen, is dan de som van de kansen op doofheid van een kind met dit rangnummer in de afzonderlijke gezinnen. Zijn er dus bijvoorbeeld 2 kinderen doof in een gezin van 5 kinderen, dan heeft elk kind een kans op doofheid gehad van $2/5$, indien er geen invloed van de pariteit bestaat. Uit een significantie-berekening tussen de gevonden en de waargenomen verdeling van de rangnummers onder de doven kan men het al of niet bestaan van zulk een invloed waarschijnlijk of onwaarschijnlijk maken.

Grafische voorstelling van de rangnummers van geboorte van horende en dove kinderen in gezinnen met twee of meer doofgeboren kinderen



De uitkomsten van de berekening zijn in de tabel hieronder weergegeven. Ook hier werden de gezinnen met één doof kind weggelaten om dezelfde redenen als bij de berekening van de verhouding van dove

Tabel van waargenomen aantal dove kinderen en berekende kans hierop naar het rangnummer van geboorte

rangnummer van geboorte	waargenomen aantal dove kinderen	berekende kans op dove kinderen	verschil
1	21	21,6	-0,6
2	19	21,6	-2,6
3	18	14,6	+3,4
4	9	10,3	-1,3
5	4	6,3	-2,3
6	7	4,7	+2,3
7	4	4,4	-0,4
8	7	4,1	+2,9
9	4	3,8	+0,2
10	1	2,3	-1,3
11	3	2,3	+0,7
12	2	1,6	+0,4
13	1	0,6	+0,4
14	0	0,6	-0,6
15	0	0,6	-0,6
16	0	0,3	-0,3
17	0	0,3	-0,3
	100	100,0	—,—

en horende kinderen. Het behoeft dan geen verwondering te wekken, dat er een verschil gevonden wordt tussen waargenomen en verwachte aantallen, speciaal bij de lagere rangnummers. Het geboren worden van een kind met aangeboren doofheid kan een reden zijn, waarom het gezin zich niet verder uitbreidt. Hierom wordt het begrijpelijk, dat men meer dove kinderen vindt met lage rangnummers van geboorte.

De afwijkingen in de tabel voor de hogere rangnummers zijn zeer gering te noemen. De uitkomsten van deze berekeningen maken een onderzoek naar een eventuele invloed van de leeftijd van de vader of moeder bij de geboorte van de dove kinderen weinig interessant, gezien de sterke binding, die er tussen de leeftijd van de ouders en het rangnummer van geboorte van de kinderen bestaat.

Een significantie-berekening levert een waarde op van $\chi^2 = 8,47$; $p > 0,5$. Wij mogen aannemen, dat de waargenomen verschillen door het toeval verklaard kunnen worden.

Wanneer men de invloed van de geboorte van een doof kind op eventuele verdere gezinsuitbreiding wil nagaan, is dit met de huidige gegevens onmogelijk. Men zou eerst na 5 à 10 jaar de onderzochte gezinnen nog eens kunnen nagaan om te zien, of zij nog meer kinderen gekregen hebben na de geboorte van hun dove kinderen. Dit geldt vooral voor de kleinere gezinnen met jonge ouders. Overigens is bij deze gezinnen de gezinsgrootte niet alleen afhankelijk van de aanwezigheid van dove kinderen en de consequenties hiervan, doch vaak meer van godsdienstige overtuiging en psychische instelling. Wij hopen te zijner tijd nog eens in staat te zijn de vraag te kunnen beantwoorden, of de onderzochte gezinnen inderdaad zich uitgebreid hebben.

8 GEOGRAFISCHE VERSPREIDING. NADER ONDERZOEK VAN ENIGE STAMBOMEN

8.1 *Geografische verspreiding van de recessief-erfelijke doven over het onderzochte gebied*

Wanneer men de verspreiding van de onderzochte gezinnen met recessief-erfelijke doofheid over Zuid-Holland nader wil beschouwen, dient men voor ogen te houden, dat het onderzoek beslist niet alle recessief-erfelijke doven in deze provincie omvat. Een overzicht van de verspreiding van de onderzochte gezinnen heeft hier alleen tot doel na te gaan, of de doven soms in opvallende getale in bepaalde gemeenten of gebieden van Zuid-Holland voorkomen. Bij de opzet van ons onderzoek zijn wij uitgegaan van de woonplaatsen van de doven, maar een indeling naar de geboorteplaatsen geeft ons inziens een zuiverder beeld omtrent het vóórkomen van recessief-erfelijke doofheid.

Buiten ons onderzoek zijn die doven gebleven, die wel in Zuid-Holland zijn geboren, doch nu elders wonen. Anderzijds zijn er wel doven onderzocht, die in andere gebieden zijn geboren, en nu in Zuid-Holland wonen. De vestiging van doven in deze provincie wordt vooral bevorderd door de aanwezigheid van twee van de vijf dovenscholen (Voorburg en Rotterdam).

In ons overzicht zijn 89 onderzochte gezinnen opgenomen, waarin recessief-erfelijke doofheid waarschijnlijk of vrijwel zeker voorkomt. Een gezin met meer dan één doof kind is daarbij slechts éénmaal vermeld, doch wanneer beide ouders zelf erfelijk doof zijn, zijn zij wel ieder apart vermeld. De probandi van 16 van de 89 gezinnen zijn niet in Zuid-Holland geboren. Zij zijn allen na het bezoek aan een dovenschool in Zuid-Holland gebleven, hebben er een werkkring gevonden en een gezin gesticht. Kaart 1 geeft een overzicht van de woon- en geboorteplaatsen van de onderzochte doven.

Volgens deze kaart kan men een opvallend aantal doven aantreffen in en om de beide grote steden Rotterdam en 's-Gravenhage (met Voorburg), hetgeen te verklaren is door de zuigkracht van de grote steden en de aanwezigheid van de twee dovenscholen. Voorts treft men een opmerkelijk aantal doven aan in de gemeente Katwijk (in de tabellen van hoofdstuk 6 als K aangeduid) en de streek ten zuidoosten van Rotterdam met de Alblasserwaard (gebied Y te noemen). Wij kunnen ons

hierbij afvragen, of de doven uit Katwijk en Y soms uit zogenaamde isolaten afkomstig zijn.

Een *isolaat* is een groep van de bevolking met een beperkte huwelijks-keuze gedurende enkele tot vele generaties. Isolaatvorming kan ontstaan door verschillende factoren, zoals geografische (dalen in het gebergte, eilanden), sociaal-economische (beroep, „stand”) of confessionele (gelijkheid van godsdienst in een andersdenkende omgeving). Deze laatste factor is bij het ontstaan van de isolaten in Nederland van overwegende betekenis geweest. Overigens doen het toenemende verkeer en de vervlakking van de verschillen tussen de onderscheidene bevolkingsgroepen de isolaten geleidelijk verdwijnen.

In een isolaat bestaat er een grotere kans, dat een kind een overigens zeldzaam gen van zijn beide ouders erft, zodat er dus een grotere kans is op het vóórkomen van recessief-erfelijke eigenschappen en afwijkingen. Men kan de mate van inteelt in een formule uitdrukken.

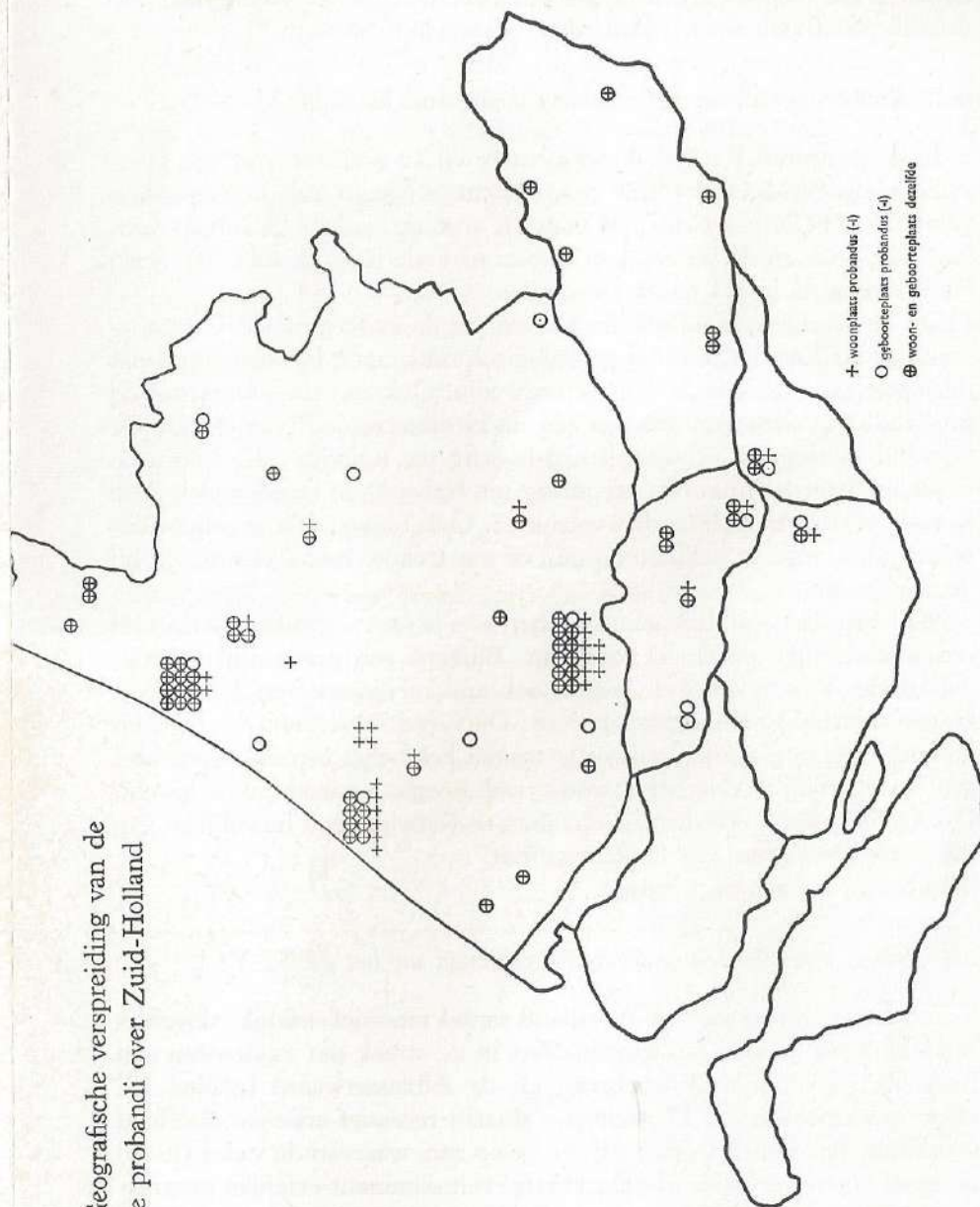
Isolaatvorming bij een bevolkingsgroep kan men vooral afleiden uit een grotere frequentie van huwelijken van bloedverwanten en de blijvende vestiging van de families van geslacht op geslacht in eenzelfde plaats of gebied. Komt er een opvallend aantal personen met een recessief-erfelijke eigenschap voor in een dergelijk gebied, dan kan men isolaatvorming ook afleiden uit de onderlinge verwantschap van hun families. Ook werkt een overwegend agrarische structuur van een gebied isolaatvorming in de hand.

Bij de 73 onderzochte gezinnen met erfelijke doven, die in Zuid-Holland zijn geboren, vonden wij bij 21 bloedverwantschap bij de ouders van de doven volgens de familie-anamnese. De meesten van hen zijn afkomstig uit Katwijk en Y (zie tabel).

	aantal gezinnen met erfelijke doofheid, uit Zuid-Holland afkomstig	hiervan met bloed- verwantschap bij de ouders van de doven
Rotterdam	12	1 (8%)
's-Gravenhage	8	1 (12%)
gemeente Katwijk	12	11 (92%)
gebied Y	12	4 (33%)
overig gebied	29	4 (14%)
	73	21 (29%)

Helaas zijn wij niet in staat geweest de stambomen van alle gezinnen te onderzoeken. Daarom hebben wij dit beperkt tot de gezinnen, af-

Kaart 1. Geografische verspreiding van de onderzochte probandi over Zuid-Holland



16 probandi zijn buiten Zuid-Holland geboren, te weten: Noord-Holland 3, Drente 1, Overijssel 1, Utrecht 2, Zeeland 3, Indonesië 1.

komstig uit Katwijk en Y en de families, waarin het vóórkomen van erfelijke doofheid een merkwaardige overerving vertoont. *)

8.2 Stamboom van de onderzochte gezinnen uit Katwijk

In de gemeente Katwijk onderzochten wij 12 gezinnen met recessief-erfelijke doofheid. Onder deze groep neemt één gezin (no. 36) een aparte plaats in. Dit is namelijk niet verwant met de andere gezinnen, voor zover bekend, en de voorouders komen niet uit Katwijk zelf. Dit gezin komt overigens in 8.4 nader ter sprake.

De 11 overige gezinnen komen voort uit de sterk gesloten vissersbevolking van Katwijk. Uit het genealogisch onderzoek is vastgesteld, dat deze gezinnen sterk onderling verwant zijn. Ook zijn de ouders van de probandi van deze gezinnen op één na bloedverwanten van elkaar. De voorouders zijn ook vrijwel allen geboortig uit Katwijk zelf. Alleen de vader in gezin 107m is niet afkomstig uit Katwijk, de moeder wel; deze is ook verwant met de andere gezinnen. Ook blijken alle gezinnen dezelfde godsdienst te belijden en min of meer nauw betrokken te zijn bij de zeevisserij.

Men kan dan ook deze gemeenschap een isolaat noemen, waarin veel recessief-erfelijke doofheid voorkomt. Blijkens een persoonlijke mededeling van VAN DEN BOSCH komen ook andere recessief-erfelijke afwijkingen in deze bevolkingsgroep voor. De veronderstelling, dat men bij de onderzochte gezinnen telkens te maken heeft met eenzelfde recessief gen voor erfelijke doofheid, wordt wel hoogst waarschijnlijk geacht. Overigens is het merkwaardig, dat men te Katwijk geen huwelijken van twee erfelijke doven met kinderen vindt.

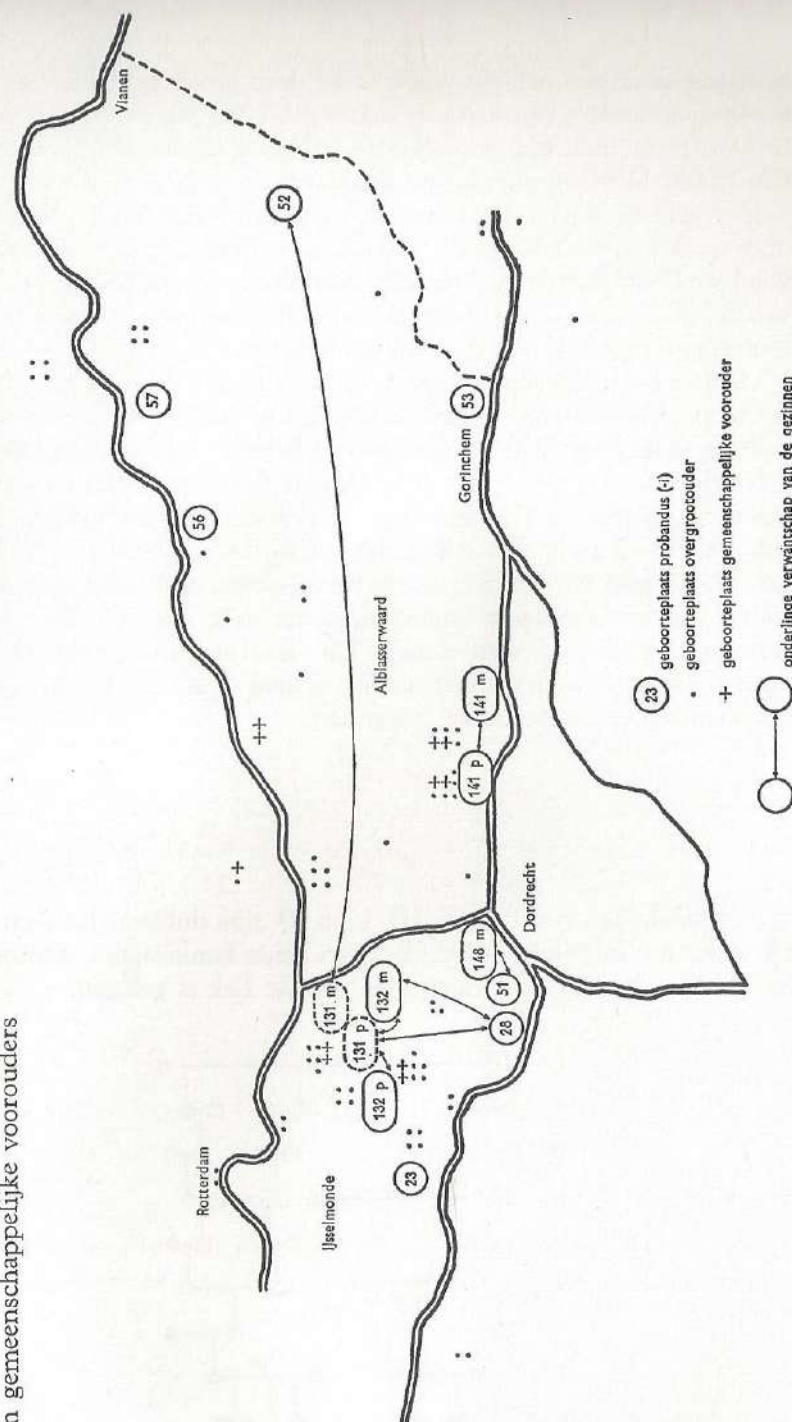
Stamboom, zie achterin bijlage.

8.3 Stambomen van de onderzochte gezinnen uit het gebied Y

Een ander gebied met een opvallend aantal recessief-erfelijke doven in Zuid-Holland hebben wij aangetroffen in de streek ten zuidoosten van Rotterdam (oostelijk IJsselmonde) en de Alblasserwaard (gebied Y). Hier onderzochten wij 12 gezinnen, waarin recessief-erfelijke doofheid voorkomt. Bovendien troffen wij een gezin aan, waarvan de vader (131p) normaal horend is en de moeder (131m) een dominant-erfelijke progressieve binnenoordofheid vertoont. Beiden blijken verwant te zijn met andere gezinnen met recessief-erfelijke doven. De uit Dordrecht af-

*) Veel dank zijn wij verschuldigd aan mevrouw N. H. VAN DEN BOSCH-NORD THOMSON, die het genealogisch onderzoek met grote nauwgezetheid en geduld voor ons verrichtte.

Kaart 2. Overzicht van de geboorteplaatsen van de probandi uit gebied Y en van hun overgrootouders en gemeenschappelijke voorouders

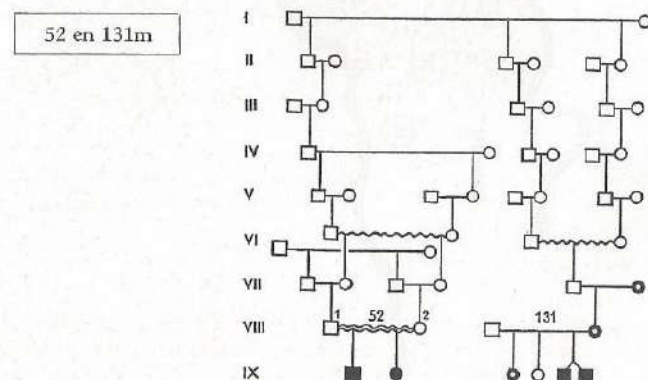


komstige gezinnen hebben wij niet bij deze groep gerekend, omdat de meeste voorouders van hen van elders geboortig waren en hun vestiging te Dordrecht indertijd bevorderd werd door de aanwezigheid van het Christelijk Doofstommeninstituut aldaar.

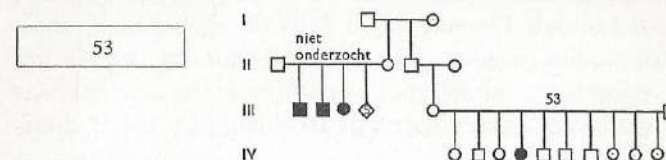
Het gebied Y kan men slechts vaag begrenzen en bij stamboomonderzoek zijn slechts enkele onderlinge verwantschappen aan te tonen (zie kaart 2). Ook treft men minder vaak bloedverwantschap bij de ouders van de doven aan (4 op 12) dan te Katwijk. Overigens belijden de onderzochte gezinnen wel alle dezelfde godsdienst.

Uit het genealogisch onderzoek blijkt ook, dat de voorouders van de doven slechts voor een deel afkomstig zijn uit het gebied Y of de onmiddellijke omgeving daarvan. In kaart 2 hebben wij ook aangegeven de geboorteplaatsen, voor zover bekend, van de overgrootouders en de gemeenschappelijke voorouders van de probandi in dit gebied. Hierbij kan men onder meer vaststellen, dat ook bij het voorgeslacht meermalen huwelijken gesloten werden tussen twee personen, die aan verschillende zijden van grote rivieren woonden, zodat deze stromen hier geen afsluiting vormden van een isolaat. Uit deze omstandigheden kan men aan de onderzochte gezinnen uit het gebied Y slechts in geringe mate het karakter van een isolaat toekennen.

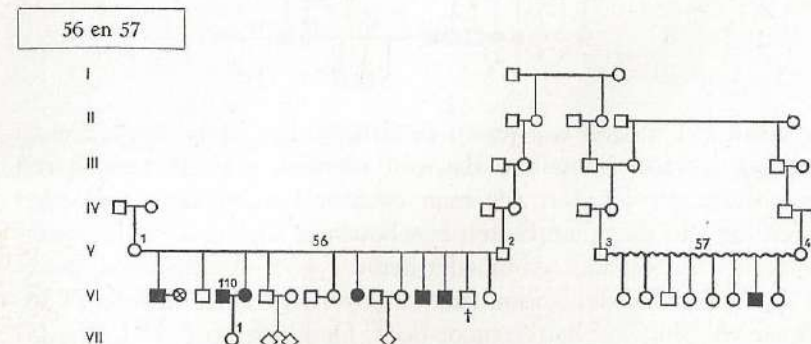
De ouders uit gezin 52 (VIII 1 en 2) zijn dubbele neef en nicht. De gemeenschappelijke voorouders van beide families zijn afkomstig uit het gebied, dat aan de andere zijde van de Lek is gelegen.



De niet-onderzochte dove familieleden komen evenals de meeste voorouders van gezin 53 uit de Gelderse Betuwe.



Het is opmerkelijk, dat de lijn van verwantschap tussen de gezinnen 56 en 57 niet voert langs de gemeenschappelijke voorouders van V 3 en V 4. Het kind uit gezin 100 (VII 1) is horend (zie ook 8.4).

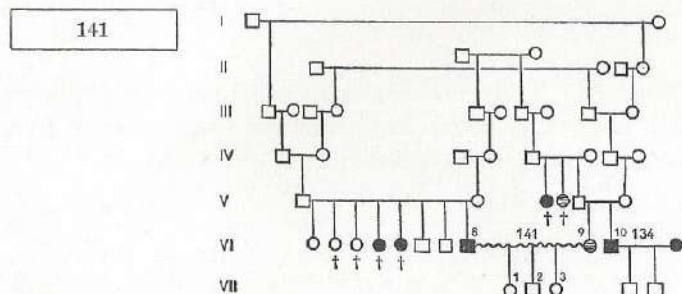


Verklaring van de tekens:

- ● doof geboren;
- ▣ ● slechthorend geboren, gehoorverlies niet progressief;
- ◻ ● slechthorend geworden door onbekende oorzaak, gehoorverlies toenemend;
- ⊠ ⊠ slechthorend of doof door exogene oorzaken;
- ◻ ◻ gehoorverliezen door dubieuze oorzaken;
- ◻ ◻? gehoor onbekend (bij vroeg gestorven kinderen);
- ◻ ◻ wavy line bloedverwantschap van de echtgenoten;
- ◇ van 5 kinderen is het geslacht niet bekend.

Opmerking. Over het gehoor van overleden personen uit vroegere geslachten stonden ons in het algemeen geen gegevens ter beschikking, slechts van de jongste 2 of 3 geslachten zijn de gegevens min of meer volledig.

De vader en moeder uit gezin 141 (VI 8 en 9) zijn langs drie verschillende wegen bloedverwanten van elkaar. Hun voorouders komen vrijwel alle uit dezelfde plaats als het echtpaar zelf. De drie kinderen (VII 1, 2 en 3) zijn normaal horend. De vader (VI 8) is doofgeboren, evenals twee overleden zusters. De moeder (VI 9) is slechthorend van de geboorte af en heeft vroeger een school voor slechthorenden bezocht; haar gehoor is constant gebleven. Haar broer (VI 10) uit gezin 134 is doofgeboren (zie ook 8.4).



Voor gezin 141 mogen wij gezien de drievoudige bloedverwantschap van de ouders veronderstellen, dat een identiek gen de aangeboren gehoorverliezen veroorzaakt. Als men eventuele uitwendige invloeden op de werking van de genen buiten beschouwing laat, is de vader waarschijnlijk homozygoot-doof, de moeder heterozygoot-slechthorend, waarbij het allel voor doofheid dominant is geworden. Haar broer (VI 10) is dan waarschijnlijk wel homozygoot-doof. De kinderen (VII 1, 2 en 3) zijn dan heterozygoot en normaal-horend. Het allel is dan weer recessief geworden.

Een dergelijke wisseling in dominantie is wel meermalen beschreven in de literatuur. Waarschijnlijk zijn uitwendige factoren hierbij van invloed.

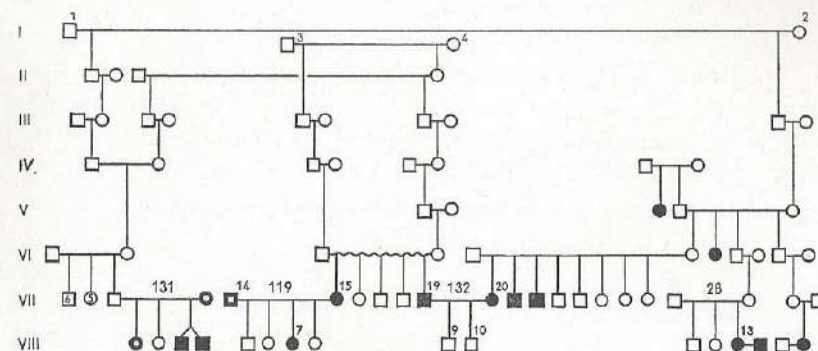
Bij een huwelijk van een homo- en een heterozygoot van hetzelfde recessieve gen voor doofheid is de kans op een horend kind $\frac{1}{3}$. De kans op drie horende kinderen is dan $(\frac{1}{3})^3 = \frac{1}{27}$.

Uit het schema (blz. 81) blijkt, dat in de familie van 28 en 132m vrij veel doofgeborenen voorkomen. De doofheid duikt hier en daar in de familie op en vertoont een recessief gedrag.

VIII 13 uit gezin 28 is gehuwd met een dove zoon uit gezin 51, maar heeft geen kinderen.

Gezin 132 vertoont een merkwaardig overervingspatroon: De beide ouders (VII 19 en 20) zijn doofgeboren zonder uitwendige oorzaken en

28, 131p en 132



vrijwel zeker recessief-erfelijk doof. Zij stammen bovendien uit dezelfde gemeente, vanwaar ook de meeste van hun voorouders geboortig zijn, onder wie I 1, 2, 3 en 4. Toch hebben zij twee normaal-horende zoons VIII 9 en 10.

Als meest waarschijnlijke verklaring voor dit fenomeen kunnen wij veronderstellen, dat de doofheid bij VII 19 en 20 veroorzaakt kan zijn door een identiek gen, waarbij een of ieder van beide echtgenoten wordt verondersteld heterozygoot te zijn. Door wisseling in dominantie kan het allel voor doofheid overheersen. Bij de zoons, die waarschijnlijk dan heterozygoot zijn, is het allel voor doofheid weer recessief geworden.

Een andere veronderstelling gaat uit van de gedachte, dat men in dit gezin toch te maken kan hebben met twee verschillende genen voor aangeboren doofheid. Gezien echter de afkomst van de beide doven en hun voorgelacht uit dezelfde kleine gemeente, is dit niet zo waarschijnlijk.

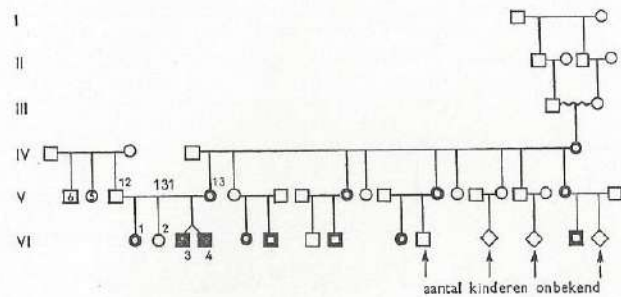
Als andere merkwaardigheid van dit gezin moge het feit genoemd worden, dat de beide dove ouders verwant zijn met 131p (VII 12).

Bij gezin 119 heeft men waarschijnlijk te maken met een huwelijk van een vrouw met recessief-erfelijke doofheid en een man met dominant-erfelijke progressieve binnenoordoorheid. Hun dove dochter (VIII 7) heeft waarschijnlijk een aangeboren vorm van progressieve binnenoordoorheid.

Bij gezin 131 treft men de volgende situatie aan:

De vader (V 12) is normaal horend. Hij is een verre verwant van zowel 132p als 132m.

De moeder (V 13) heeft in toenemende mate een perceptiedoofheid



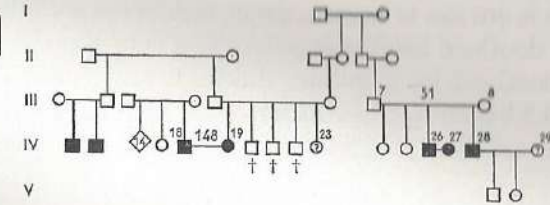
gekregen. Gezien het erfelijkheidspatroon hiervan, in haar familie heeft zij vrijwel zeker een dominant-erfelijke progressieve perceptiedoofheid. De oudste dochter (VI 1) is hardhorend aan het worden. Zij heeft kennelijk een gen voor progressieve hardhorendheid van haar moeder geërfd. VI 2 is normaal horend.

VI 3 en 4 zijn een waarschijnlijk eenzijdige tweeling. Beiden zijn doofgeboren en oligofreen. Voor de oorzaken van de doofheid kan men twee veronderstellingen maken:

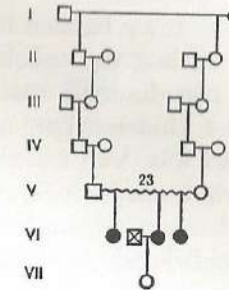
1. de tweeling heeft een aangeboren vorm van de progressieve perceptiedoofheid, afkomstig van de moeder;
2. de tweeling is aangeboren recessief-erfelijk doof. Dan is de vader heterozygoot en normaal horend. De verwantschap met andere gezinnen zou een argument voor deze veronderstelling kunnen zijn. De moeder heeft dan behalve haar dominant gen voor progressieve perceptiedoofheid ook een gen voor recessief-erfelijke doofheid. De verwantschap met gezin 52 zou hiervoor een aanwijzing kunnen zijn.

De eerste veronderstelling lijkt misschien meer voor de hand te liggen dan de tweede, doch een bewijs voor de juistheid van een van beide is niet te leveren.

Wij konden van de gezinnen 51 en 148 geen volledige gegevens verkrijgen. De oorzaken van de doofheid bij IV 23 en IV 29 zijn niet bekend. De echtparen IV 18 en 19 en IV 26 en 27 zijn kinderloos. IV 27 is de dove dochter uit gezin 28 en komt uit dezelfde plaats als haar man. Door een onvolledige kennis van de stambomen van deze families hebben wij geen eventuele verwantschap met andere families kunnen aantonen. Ook hebben wij de horende ouders van gezin 51 (III 7 en 8) niet audiometrisch kunnen onderzoeken.



Gezin 23 telt drie doofgeboren dochters, die van de geboorte af ook aan nachtblindheid en lichte evenwichtsstoornissen lijden. De ouders zijn bloedverwanten van elkaar, hetgeen pleit voor recessieve overerving.



Men kan zich afvragen, of de doofheid en de andere afwijkingen door eenzelfde gen of door verschillende genen veroorzaakt zijn. Voor beide veronderstellingen zijn argumenten aan te voeren, zoals dit ook het geval is met de combinatie van erfelijke doofheid en dystrophia retinae pigmentosa. Wanneer de doofheid en de andere afwijkingen toe te schrijven zijn aan de inwerking van eenzelfde gen, is dit vermoedelijk een ander dan bij de overige gezinnen uit het gebied Y. Verwantschap tussen gezin 23 en de andere gezinnen hebben wij echter niet kunnen aantonen.

Wanneer men het onderzoek naar erfelijke aangeboren doofheid in gebied Y wil samenvatten, kan men slechts in beperkte mate van isolatievorming spreken. Men kan met name geen verwantschappen tussen een meerderheid van de gezinnen aantonen, zoals in Katwijk. In het algemeen vertoont de doofheid wel een recessieve overerving, maar er komen duidelijke afwijkingen voor. In enkele gezinnen schijnt het allel voor doofheid zich soms dominant te tonen, zodat heterozygoten sterke tot vrijwel totale gehoorverliezen kunnen hebben, terwijl men bij enkele (andere) gezinnen ook de mogelijkheid van meer dan één gen voor erfelijke aangeboren doofheid dient te overwegen.

Men moge hieruit de conclusie trekken, dat het voor gebied Y minder

waarschijnlijk is om aan te nemen, dat er zich in het verleden één mutatie voor erfelijke doofheid heeft voorgedaan dan voor Katwijk. Ook vertoont de erfelijke doofheid in Y minder duidelijk een recessief karakter dan Katwijk. In 9.5 komen wij hier nader op terug. Ten slotte blijkt er in Y ook dominant-erfelijke progressieve perceptiedoofheid voor te komen.

8.4 Families met een merkwaardig overervingspatroon van de doofheid

Van de 23 huwelijken van twee doofgeborenen met kinderen bleken er 8 uitsluitend dove kinderen te hebben, 14 uitsluitend horende kinderen en 1 horende en dove kinderen.

De 8 gezinnen van de eerste groep hadden totaal 17 kinderen. Bij één kind (uit gezin 142) – een zuigeling van enkele weken – was de aan- of afwezigheid van het gehoor niet duidelijk vast te stellen. Bij een ander gezin (151) waren 2 van de 4 kinderen kort na de geboorte overleden, zodat het gehoor niet bekend was. Van een derde gezin (114) is op te merken, dat één van de kinderen nog zoveel gehoorresten bezit, dat hij een school voor slechthorenden kan volgen. Vermoedelijk is de doofheid bij deze homozygoot door onbekende oorzaken slechts gedeeltelijk tot uitdrukking gekomen.

Bij de 14 gezinnen met horende kinderen bedroeg het totale aantal kinderen 34. Van 10 echtparen konden wij bij man en vrouw de diagnose erfelijke aangeboren doofheid voor waarschijnlijk of vrijwel zeker houden. Gezien de vrij schaarse mededelingen over dergelijke gezinnen in de literatuur is dit bij het onderhavige onderzoek een opmerkelijk aantal te noemen.

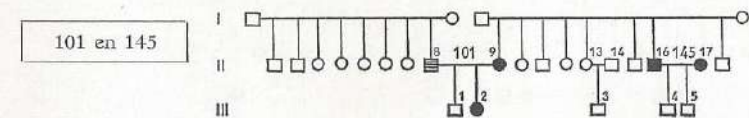
Nog een ander feit is het vermelden waard, wanneer men de geboorteplaatsen van de dove echtparen nader beschouwt. Wanneer men namelijk aanneemt, dat de aanwezigheid van een normaal gehoor bij kinderen van erfelijk-dooftgeborenen ouders meestal verklaard kan worden door twee of meer verschillende genen voor recessief-erfelijke doofheid te veronderstellen, kan men verwachten, dat juist dove echtparen uit eenzelfde gebied met min of meer het karakter van een isolaat meer kans zullen hebben identieke genen voor erfelijke doofheid te bezitten en aan hun kinderen over te dragen dan dove echtparen uit verschillende gebieden.

Bij ons onderzoek hadden wij andere bevindingen. De geboorteplaatsen van 6 van de 14 doofgeborenen echtparen met horende kinderen en van 1 van de 8 echtparen met dove kinderen waren dezelfde of dicht bij elkaar gelegen, terwijl de geboorteplaatsen van de overige echtparen minstens 10 km van elkaar verwijderd waren. Deze uitkomsten zijn echter zodanig, dat toeval hierbij niet uitgesloten kan worden. De

ouders van de gezinnen 132 en 141 met horende kinderen zijn overigens in eenzelfde gemeente in gebied Y geboren.

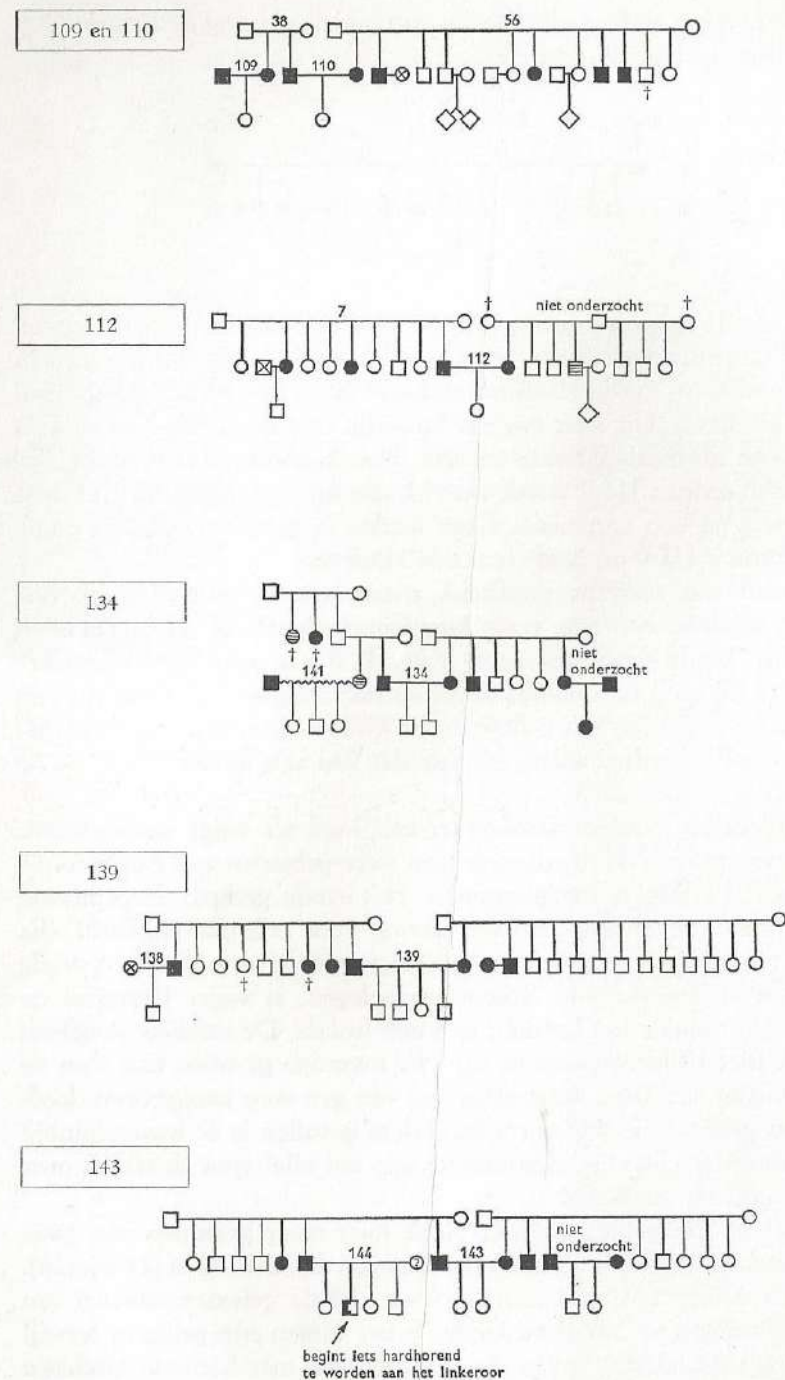
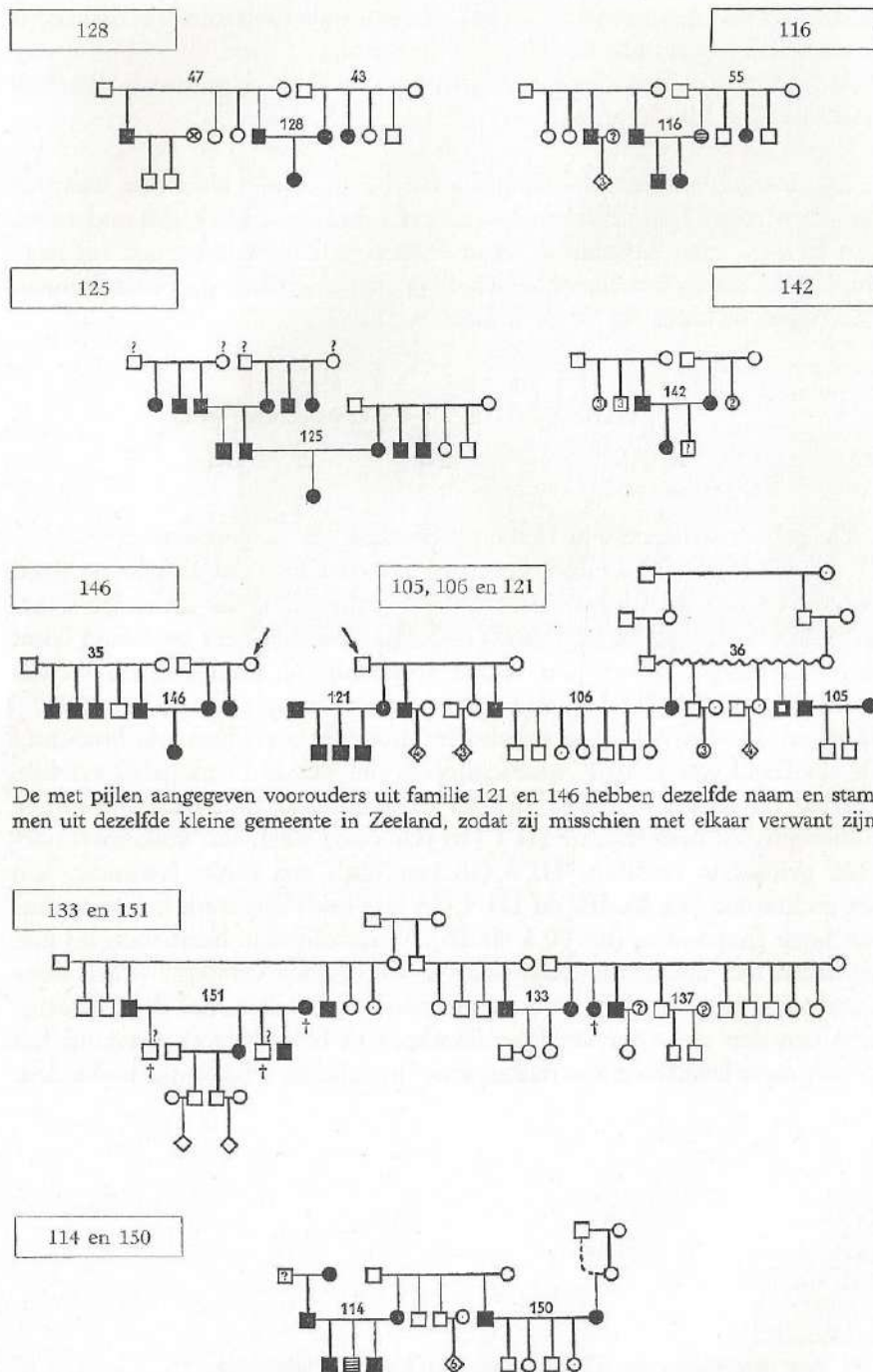
Wij mogen volstaan met het vermelden van de diagrammen van deze gezinnen (zie blz. 86 en 87).

De doofgeborenen ouders uit gezin 101 hebben twee kinderen, waarvan de een normaal horend is en de ander doofgeboren. Door een onderzoek van F. VAN LAAR aangaande de invloeden van lawaaitraumata bij leerlingen van de technische school hebben wij nog meer gegevens kunnen verkrijgen omtrent de verdere familie. *)

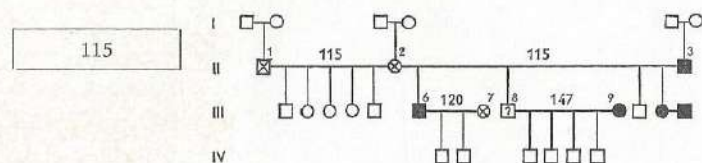


De gehoorverliezen van II 8 en 9 bestaan van de geboorte af: II 8 is slechthorend en II 9 doofgeboren. Het feit, dat zij een normaal horend en een doof kind hebben, doet vermoeden, dat de vader waarschijnlijk heterozygoot is, waarbij het allel voor doofheid tot uiting komt in het fenotype. De moeder is dan waarschijnlijk homozygoot, evenals de dochter III 2. III 1 is dan heterozygoot, maar normaal horend. II 16 en 17 zijn beiden doofgeboren, maar hebben horende kinderen. De doofheid van II 16 is waarschijnlijk, die van II 17 mogelijk erfelijk. De drie neven III 1, 3 en 4 zijn als leerlingen van de technische school audiometrisch onderzocht. III 1 (16 jaar oud) bleek een volkomen normaal gehoor te bezitten, III 3 (16 jaar oud) een flinke lawaaidip aan het rechteroor (tot 45 dB) en III 4 (15 jaar oud) een sterk gehoorverlies van hoge frequenties (tot 70 à 80 dB). Waarschijnlijk heeft men bij hen te maken met lawaaitraumata, waarvan de invloed versterkt wordt door hereditaire factoren. Men zou zich kunnen voorstellen, dat de aanwezigheid van een gen voor erfelijke doofheid in heterozygote toestand het gehoor meer kwetsbaar zou maken voor uitwendige schadelijke invloeden.

*) Voor deze inlichtingen zijn wij collega VAN LAAR zeer erkentelijk.



Van de overige onderzochte gezinnen vonden wij nog een merkwaardig genetisch gedrag bij gezin 115.



De vrouw II 2 is op 8-jarige leeftijd doof geworden door meningitis. Zij is eerst gehuwd geweest met II 1, die doof was geworden na een schedeltrauma op 3-jarige leeftijd, en heeft uit dit huwelijk vijf normaal horende kinderen. Uit haar tweede huwelijk met de doofgeborene II 3 heeft zij één normaal-horende en drie dove kinderen. III 6 en 11 zijn doofgeboren en van III 8 wordt verteld, dat hij op jongere leeftijd doof geworden is na een convulsie. Deze laatste is gehuwd met een doofgeboren vrouw III 9 en heeft horende kinderen.

II 2 heeft een exogene doofheid, maar is toch waarschijnlijk ook heterozygoot voor een gen voor aangeboren doofheid. II 3, III 6 en III 11 zijn dan homozygoot-dooft. Van III 8 kan men dan veronderstellen, dat hij toch ook doofgeboren en homozygoot is, of dat hij een heterozygoot is en dat zijn gehoor meer kwetsbaar is geweest voor uitwendige schadelijke invloeden, evenals dat van zijn moeder.

Het onderzoek van de stambomen kan men als volgt samenvatten. In de provincie Zuid-Holland treft men twee gebieden aan met een opvallend aantal erfelijke doofgeborenen. Het eerste gebied, de gemeente Katwijk, vertoont duidelijk isolaatvorming voor erfelijke doofheid, die hier een uitgesproken recessief overervingspatroon draagt. Het tweede gebied, ten zuidoosten van Rotterdam gelegen, is vager begrensd en vertoont veel minder het karakter van een isolaat. De erfelijke doofheid blijkt hier niet altijd recessief te zijn. In sommige gevallen kan men de uitzonderingen verklaren door meer dan één gen voor aangeboren doofheid in dit gebied aan te nemen, in andere gevallen is er waarschijnlijk sprake van een incidentele dominantie van het allel voor doofheid over dat voor normaal gehoor.

Wat het gehele gebied betreft, vindt men meer gezinnen van twee recessief-erfelijke doven met horende kinderen dan met dove (14 resp. 8). Het merkwaardige feit doet zich nu voor, dat de geboorteplaatsen van 7 van de 8 echtparen met dove kinderen ver uiteen zijn gelegen, terwijl de geboorteplaatsen van 6 van de 14 echtparen met horende kinderen

in eenzelfde gebied zijn gelegen. De echtgenoten van 2 gezinnen komen zelfs uit eenzelfde gemeente in het gebied Y (132 en 141). Een verklaring voor dit verschijnsel kunnen wij niet geven. Waarschijnlijk berust dit op toeval.

Bij enkele onderzochte personen zijn er aanwijzingen te vinden voor de veronderstelling, dat een persoon met een verborgen heterozygote aanleg voor aangeboren doofheid een gehoor heeft, dat meer kwetsbaar zou zijn voor schadelijke invloeden van buiten af. Deze veronderstelling zou ook het verschijnsel kunnen verklaren, dat men in families met recessief-erfelijke doofheid een opmerkelijk aantal personen met exogene doofheid kan aantreffen (zie 4.10). Een bewijs voor deze veronderstelling zou slechts door een uitgebreid onderzoek te leveren zijn.

9 GEHOORONDERZOEK BIJ OVERDRAGERS VAN EEN GEN VOOR RECESSIEF-ERFELIJKE DOOFHEID

9.1 Gehooronderzoek bij de ouders van erfelijk dove kinderen

Ten einde een zo groot mogelijke zekerheid te verkrijgen omtrent de gehoorfunctie bij heterozygote overdragers van een gen voor recessief-erfelijke doofheid, hebben wij in ons overzicht slechts de 54 gezinnen met vrijwel zeker of waarschijnlijk erfelijke doofheid opgenomen. Ook hebben wij van deze gezinnen alleen de ouders onderzocht, omdat dezen een kans van 100% op heterozygotie hebben, terwijl de broers en zusters van de doven slechts een kans van 67% op heterozygotie hebben.

Het gehooronderzoek vond plaats volgens de in 5.6 beschreven methode. Na inspectie van de oren en de trommelvliezen en de stemvorkproeven volgens WEBER en RINNE namen wij een audiogram op met een continue audiometer volgens VAN DISHOECK (type D 2), vervaardigd door de firma PEEKEL te Rotterdam. Alle audiogrammen werden door dezelfde onderzoeker en volgens de gebruiksaanwijzing opgenomen.

De audiometrie stelt ons in staat het gehoorverlies voor iedere willekeurige frequentie te bepalen. Bij onze berekeningen hebben wij ons echter beperkt tot het vermelden van de gevonden waarden voor de oktaven: 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000 en 8000 Hz voor luchtgeleiding. Het opnemen van een audiogram voor beengeleiding diende slechts tot bevestiging of uitsluiting van een eventueel aanwezige geleidings-hardhorendheid.

9.2 Factoren, die het gehoorverlies of de meting daarvan kunnen beïnvloeden

Als factoren, die het gehoorverlies of de meting daarvan kunnen beïnvloeden, mogen wij noemen:

- erfelijke afwijkingen van midden- en binnenoor en van de akoestische centra;
- verworven afwijkingen van midden- en binnenoor en van de akoestische centra;
- leeftijd en geslacht van de onderzochte personen;
- lawaaitraumata;
- lawaaï in de omgeving.

Ad a. Erfelijke afwijkingen.

Daar wij het gehoor wilden onderzoeken van heterozygote dragers van een gen voor recessief-erfelijke doofheid, hebben wij alle personen van ons nader onderzoek uitgesloten, bij wie men gehoorverliezen kon verwachten door andere erfelijke oorzaken, zoals dominant-erfelijke perceptie-dooftheid of erfelijke geleidingsdooftheid.

Ad b. Verworven afwijkingen.

Eveneens sloten wij van ons onderzoek uit personen met verworven afwijkingen aan de oren of met gehoorverliezen, die toegeschreven konden worden aan uitwendige oorzaken, zoals otitis media, meningitis, traumata van de oren, ook al waren deze beperkt tot één zijde. Degenen, bij wie gehoorverliezen toegeschreven konden worden aan de gevorderde leeftijd hebben wij wel in ons onderzoek betrokken.

Ad c. Leeftijd en geslacht.

Na uitsluiting van bovengenoemde groepen hielden wij een aantal ouders van erfelijk-dove kinderen over van verschillende leeftijd en verschillend geslacht. Zoals uit de literatuur blijkt, kunnen leeftijd en geslacht een rol spelen bij het ontstaan van gehoorafwijkingen (zie 3.4).

Daarom deelden wij de onderzochte personen in naar leeftijd en geslacht. De aantallen van deze groepen waren als volgt:

leeftijd	mannen	vrouwen
20 t/m 29	—	2
30 t/m 39	3	7
40 t/m 49	11	12
50 t/m 59	10	12
60 t/m 69	7	9
70 t/m 79	2	2
	33	44

Ad d. Lawaaïtraumata.

Het gehoor kan blijvende schade ondervinden van hard lawaaï, vooral wanneer dit lange tijd heeft ingewerkt (zie 3.5). Als zodanig komen vooral in aanmerking het beroepslawaai en het geluid van zware explosies (oorlogsgeweld, schietoefeningen).

Bij de door ons onderzochte personen hebben wij navraag gedaan naar het beroep en naar doorgemaakt oorlogsgeweld. Voor de vrouwen blijkt geen van beide oorzaken een rol te spelen. Verscheidene mannen daarentegen oefenen een beroep uit, dat schade aan het gehoor kan be-

rokkenen. De beroepen van deze mannen hebben wij verdeeld in drie klassen naar de mate van schadelijkheid van het lawaai, namelijk:

1. beroepen met weinig of geen lawaai: landbouwer, visser, schilder, ambtenaar, leraar, e.d.;
2. beroepen met matig lawaai: chauffeur, transportarbeider, tegelzetter, bouwvakarbeider, arbeider in fabriek met matig lawaai, e.d.;
3. beroepen met veel lawaai: plaatwerker, scheepsbouwer, smid, beroepsmilitair met geregelde schietoefeningen, arbeider in fabriek met veel lawaai, e.d.;

Zo kunnen wij de onderzochte mannen als volgt indelen:

leeftijd	beroepen met lawaai			totaal
	weinig	matig	veel	
30 t/m 39	2	—	1	3
40 t/m 49	5	4	2	11
50 t/m 59	4	5	1	10
60 t/m 69	4	1	2	7
70 t/m 79	1	1	—	2
	16	11	6	33

Deze verdeling reduceert het aantal mannen, bij wie men uitwendige oorzaken voor een gehoorverlies, lawaaitraumata inbegrepen, kan uitsluiten, tot 16. Dit getal is voor een statistisch zuivere vergelijking te klein. Bovendien kan men volgens de opgaven uit de literatuur toch al een grotere variatie vinden voor de gehoorverliezen bij mannen dan bij vrouwen; dit geldt in het bijzonder voor hogere frequenties en oudere leeftijd. Daarom hebben wij afgezien van een vergelijkend gehooronderzoek tussen vaders van erfelijke doven en een controlegroep mannen uit de bevolking. Hiervoor zou een groot aantal personen onderzocht moeten worden.

Ad e. Geruisen in de omgeving.

Geruisen in de omgeving kunnen de meting van het gehoor beïnvloeden door maskering van de tonen van de audiometer. In 3.3 hebben wij dit probleem besproken.

Bij ons onderzoek hebben wij de audiogrammen steeds opgenomen in een stille kamer van het woonhuis van het onderzochte gezin. Meestal geschiedde dit 's avonds; dit had tot voordeel, dat het lawaai van het verkeer buiten minder was dan overdag. In vele gevallen was de om-

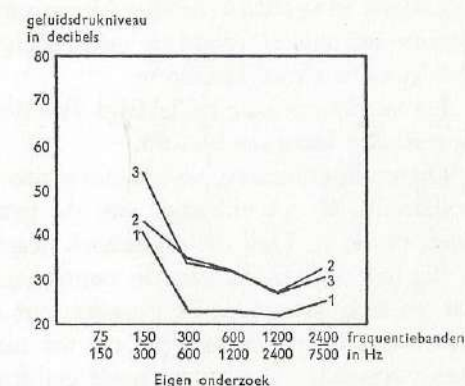
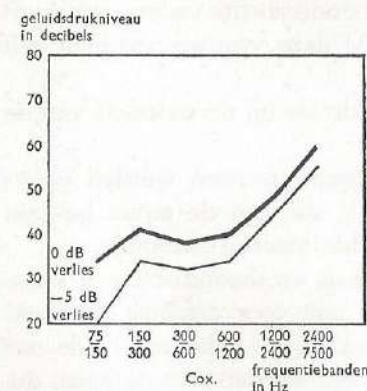
geving, waar het audiogram werd opgenomen, arm aan geluid, in andere gevallen waren deze omstandigheden niet zo ideaal. De vertrekken, waar de audiogrammen werden opgenomen, hebben wij ingedeeld in drie klassen naar de subjectieve indruk van geruisen:

1. zeer stille omgeving;
2. minder stille omgeving (tikkende klok, ver verwijderd straatgeruis);
3. enig storend geruis (kamer aan straat, meer dan drie personen in het vertrek).

Ter vergelijking hebben wij later het geluidniveau onder soortgelijke omstandigheden nagemeten met een geluidniveau-analysator type GRB in de eigen spreekkamer. Wij vonden hierbij de volgende gemiddelde waarden van telkens 6 waarnemingen:

frequentieband in Hz	zeer stille kamer (1) dB	stille kamer met tikkende klok en voetgeschuifel (2) dB	kamer aan straat met tamelijk veel verkeer (3) dB
30-300	41	43	54
300-600	23	35	34
600-1200	23	32	32
1200-2400	22	27	27
2400-7500	25	32	30
alle frequenties tezamen	42	45	52

Terwijl er dus subjectief een aanzienlijk verschil in geruis wordt waargenomen, bedraagt dit verschil objectief slechts 10 dB voor alle frequenties tezamen. Wanneer men deze uitkomsten vergelijkt met de



in hoofdstuk 3 vermelde kurve van Cox over het maximum toelaatbare geruis bij audiometrisch onderzoek, blijkt, dat onze gemeten waarden van de geluidsdruk-niveaus voor de frequenties boven 300 Hz steeds onder die van de kurve voor 0 dB verlies blijven en boven 600 Hz onder die van de kurve voor -5 dB verlies.

Wij mogen dus aannemen, dat de maskering van de onderzoektonen door geruis in de omgeving wel enige invloed heeft uitgeoefend op het resultaat van onze metingen. Voor de frequenties lager dan 300 Hz is deze invloed hinderlijk groot te noemen, doch voor ons onderzoek hebben de metingen in de hogere frequenties meer waarde. Daar de moeders van de erfelijke doven en de vrouwen van de controlegroep onder vergelijkbare omstandigheden zijn onderzocht, kan de maskering slechts dan storend op ons onderzoek gewerkt hebben, indien zou blijken, dat de verschillen in gemiddelde waarden voor de gehoorverliezen bij deze twee groepen een kleine significantie vertonen. Bij geen of zeer duidelijke significante verschillen kunnen de fouten in de waarneming verwaarloosd worden.

9.3 Samenstelling van de controlegroep

Bij de samenstelling en het onderzoek van de controlegroep hebben wij rekening gehouden met dezelfde factoren, die ook bij het onderzoek van de ouders van erfelijke doven een rol hebben gespeeld.

Deze controlegroep bestond uit een aantal willekeurige patiënten uit de eigen praktijk, waarvan het gehoor op dezelfde wijze onderzocht werd als bij de familieleden van de doven. In de families van deze personen kwam geen doofheid voor. Bij onderzoek van de oren en van het gehoor werden geen afwijkingen gevonden, die een eventueel gehoorverlies konden verklaren. Om lawaaitraumata uit te schakelen hebben wij, mede in verband met het kleine aantal onderzochte vaders van doofgeborenen, alleen vrouwen onderzocht. Al deze vrouwen hadden zelf ook gezinnen met kinderen.

De verdeling naar de leeftijd was dezelfde als bij de moeders van de doven. Zie tabel op blz. 95.

De audiogrammen van deze controlegroep vrouwen werden opgenomen in de spreekkamer van de praktijk, die aan de straat gelegen doch rustig is. Ook dit onderzoek geschiedde meestal 's avonds.

Bij het onderzoek van de controlegroep is er theoretisch een kans, dat er zich heterozygote dragers van een gen voor erfelijke doofheid onder bevinden, zonder dat dit tot uitdrukking is gekomen in de nakomelingschap. Deze kans moet gelijk gesteld worden met de kans, die

een willekeurig persoon uit de bevolking heeft om een aanleg voor erfelijke doofheid te bezitten. Deze kans is slechts bij benadering te schatten, zeker voor de bevolking van Zuid-Holland. Door de aanwezigheid van twee van de vijf dovenscholen van Nederland kan men een groter aantal doofgeborenen en hun families in deze provincie verwachten.

leeftijd	moeders van doofgeborenen	controlegroep vrouwen
20 t/m 29	2	1
30 t/m 39	7	4
40 t/m 49	12	6
50 t/m 59	12	6
60 t/m 69	9	5
70 t/m 75	2	1
totaal	44	23
gem. leeftijd	49,4 jaar	49,6 jaar

Volgens de opgaven van CHEESEMANN en STEVENSON over doofheid in Noord-Ierland (1956), kan men de frequentie van erfelijke doofheid aldaar op 31 per 100.000 zielen stellen. Als deze frequentie q^2 is, bedraagt deze $2pq$ voor de heterozygote overdragers volgens de wet van HARDY-WEINBERG, waarbij p de frequentie is voor het normale, q die voor het abnormale gen. De frequentie van het aantal heterozygoten voor Noord-Ierland is dan ca. 3 per 100 inwoners, aangenomen dat er slechts één gen voor erfelijke doofheid voor komt.

Het is aan te nemen, dat deze frequentie voor Zuid-Holland in dezelfde orde van grootte ligt. In Nederland zijn er ca. 33 doofstommen per 100.000 inwoners, in Noord-Ierland 45. Er is dus een kans, dat 1 of 2 van de 23 onderzochte vrouwen van de controlegroep heterozygoot is voor een gen voor erfelijke doofheid.

9.4 Vergelijking van het gehoor van beide groepen

Om door een verdeling van de onderzochte personen in leeftijds-klassen deze groepen niet te klein te maken, zoals dit bij een verdeling in decaden zou geschieden, hebben wij twee leeftijdsklassen aangehouden, nl. 20 t/m 49 en 50 t/m 75 jaar.

Het onderzoek naar de gemiddelde gehoorverliezen van de moeders van doofgeborenen en de vrouwen van de controlegroep leverde de volgende resultaten op:

20 t/m 49 jr.	moeders van doofgeborenen		vrouwen van de controlegroep	
aantal personen	21		11	
gemiddelde leeftijd	39,1 jr.		39,0 jr.	
gemiddelde gehoorverliezen in dB en standaardafw.	$\bar{x}_1$	σ_1	$\bar{x}_2$	σ_2
125 Hz	14,4	1,6	15,0	1,9
250 Hz	13,5	1,8	11,1	2,4
500 Hz	9,1	1,7	6,8	2,3
1000 Hz	6,0	1,6	5,2	2,0
2000 Hz	4,6	1,6	3,9	2,0
4000 Hz	7,9	2,6	7,3	2,3
8000 Hz	10,7	2,5	7,7	1,8

Voor de verschillen vonden wij:

	$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	$\sigma_v = \sqrt{\sigma_1^2 + \sigma_2^2}$
125 Hz	0,6	2,5
250 Hz	2,4	3,0
500 Hz	2,3	2,8
1000 Hz	0,8	2,5
2000 Hz	0,7	2,5
4000 Hz	0,6	3,5
8000 Hz	3,0	3,1

50 t/m 75 jr.	moeders van doofgeborenen		vrouwen van de controlegroep	
aantal personen	23		12	
gemiddelde leeftijd	58,6 jr.		59,2 jr.	
gemiddelde gehoorverliezen in dB en standaardafw.	$\bar{x}_3$	σ_3	$\bar{x}_4$	σ_4
125 Hz	24,2	2,2	20,8	1,9
250 Hz	23,0	1,9	20,4	2,6
500 Hz	17,6	1,4	15,4	2,7
1000 Hz	14,5	2,0	13,3	2,8
2000 Hz	14,4	2,5	17,5	4,7
4000 Hz	18,6	3,1	22,9	5,5
8000 Hz	31,2	4,7	31,0	7,1

Voor de verschillen vonden wij:

	$\bar{x}_3 - \bar{x}_4$	$\sigma_v = \sqrt{\sigma_3^2 + \sigma_4^2}$
125 Hz	3,4	2,9
250 Hz	2,6	3,2
500 Hz	2,2	3,0
1000 Hz	1,2	3,5
2000 Hz	3,1	5,4
4000 Hz	4,3	6,4
8000 Hz	0,2	8,5

Daar de gevonden verschillen steeds kleiner zijn dan tweemaal de standaardafwijkingen van deze verschillen, zijn zij statistisch niet significant. Deze verschillen zijn voor de hogere frequenties zelfs zeer klein te noemen, terwijl men toch zou verwachten, dat een aftakelingsproces, dat zich eventueel door de aanwezigheid van een gen voor erfelijke doofheid zou kunnen ontwikkelen, juist voor de hogere frequenties gehoorverliezen zou opleveren.

Wij mogen dus tot de conclusie komen, dat de gevonden verschillen waarschijnlijk terug te voeren zijn tot een normale variatie. Bovenstaande vergelijking is opgesteld voor vrouwen, die allen kinderen hadden. Wanneer wij een dergelijke vergelijking voor mannen zouden opstellen, zouden wij met nog minder waarschijnlijkheid verschillen vinden door het al of niet aanwezig zijn van een gen voor erfelijke doofheid alleen. Wel zouden lawaaitraumata een sterke invloed kunnen uitoefenen op de gemiddelde waarden en de spreiding van de gehoorverliezen.

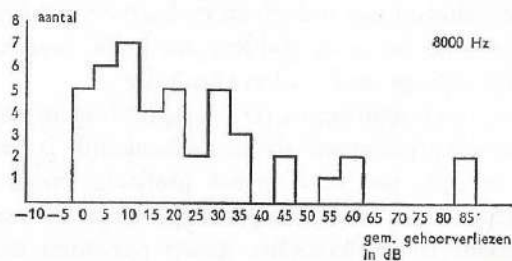
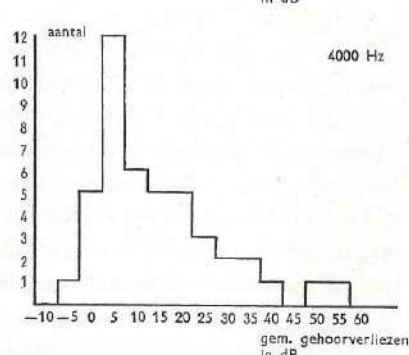
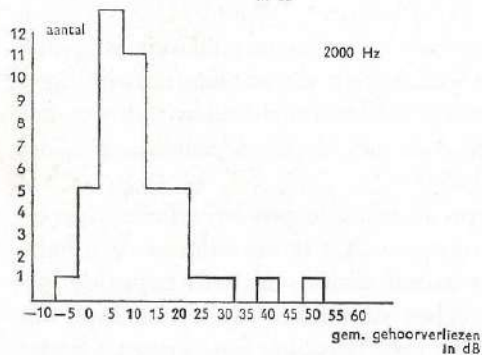
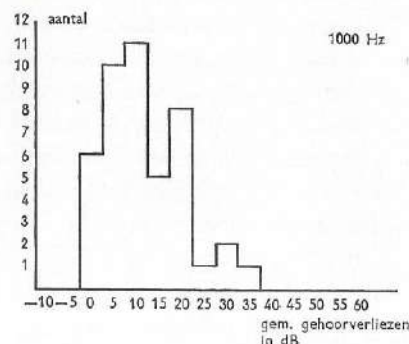
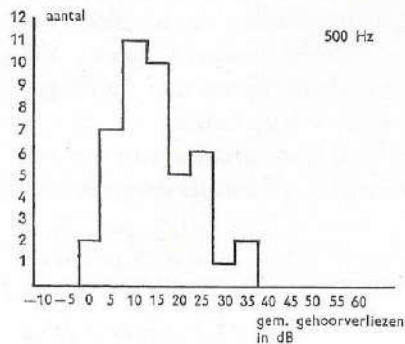
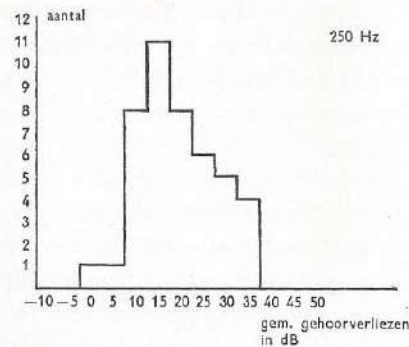
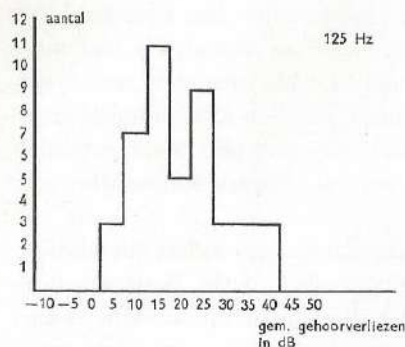
Wij mogen dan ook besluiten, dat de heterozygote dragers van een gen voor recessief-erfelijke doofheid in het onderzochte gebied als groep in zijn geheel niet kenbaar zijn aan hun gehoor.

9.5 Nadere beschouwingen inzake het gehoor van de familieleden van recessief-erfelijke doven

Wanneer men door statistische bewerking van een aantal gegevens uit een onderzoek de gemiddelde waarden en de standaardafwijkingen ervan bepaalt, geven deze grootheden slechts inlichtingen omtrent het totale beeld van het materiaal, doch men ziet af van de inlichtingen, die de aparte gegevens kunnen verschaffen.

Daarom leek het ons nuttig de spreiding in de gehoorverliezen van de onderzochte moeders van erfelijke doven nader te bestuderen. Wij hebben diagrammen gemaakt van het aantal malen, dat een bepaalde gemiddelde waarde van het gehoorverlies van linker- en rechteroor van iedere onderzochte persoon voorkwam voor bepaalde frequenties. Omdat de gehoorverliezen van linker- en rechteroor niet onderling onafhankelijk zijn, hebben wij de gemiddelden van beide oren vermeld en deze naar boven afgerond op veelvouden van 5 dB.

Wanneer men aanneemt, dat de spreiding in de gehoorverliezen van de onderzochte personen slechts afhankelijk is van de leeftijd en een normale variatie, kan men in een grafische voorstelling een kurve van GAUSS verwachten, dus met één top. Deze verwachting blijft gehandhaafd, indien de onderzochte groep personen een gemeenschappelijk kenmerk bezit, dat het gehoor op eenzelfde manier zou kunnen beïn-



vloeden, nl. de aanwezigheid van eenzelfde gen voor erfelijke doofheid in heterozygote toestand. Wanneer echter sprake is van twee of meer genen, die op verschillende wijzen het gehoor van heterozygoten kunnen beïnvloeden, kan men afwijkingen in de kurven verwachten, bv. een twee- of meertoppige curve bij een voldoende groot verschil in invloed op het gehoor. Men kan zich dan voorstellen, dat dit verschil zich wel openbaart bij een grafische voorstelling over de spreiding van de waarden, maar dat dit verschil wegvalt, zodra men gemiddelde waarden vergelijkt met die van een controlegroep.

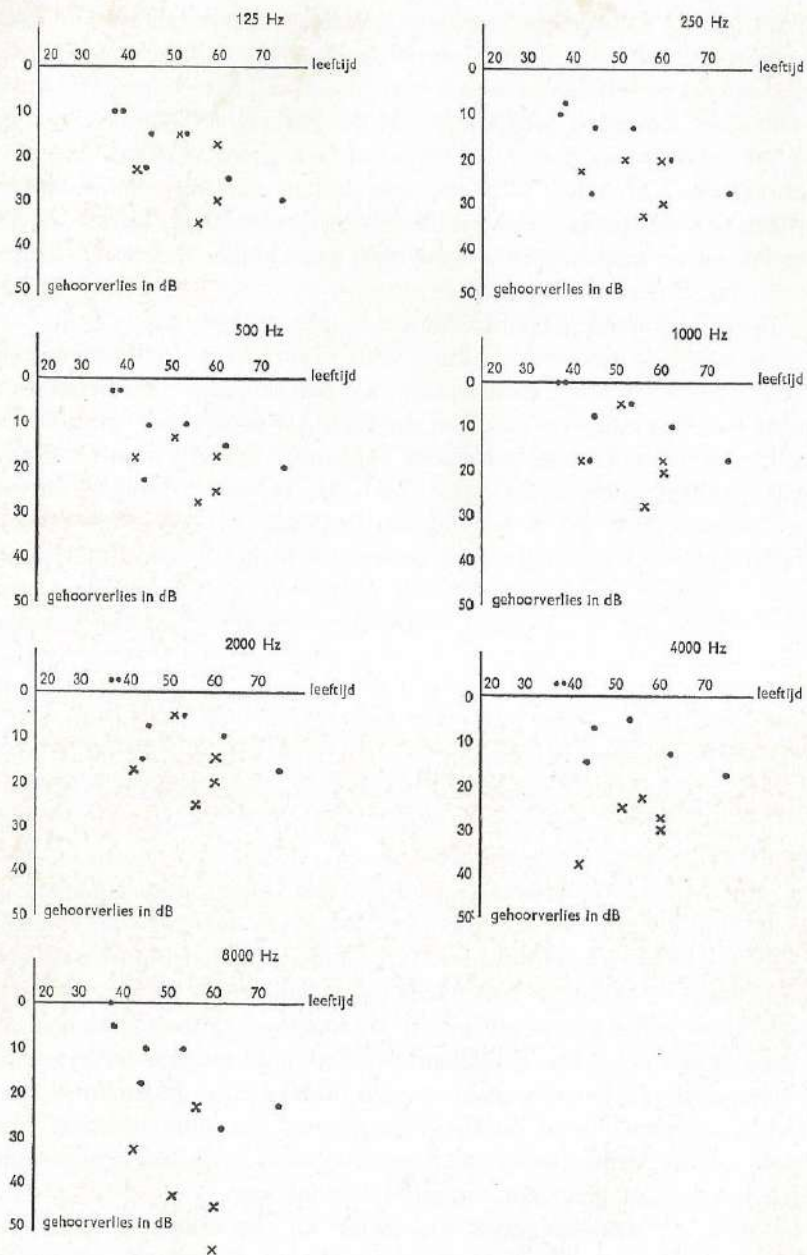
In de histogrammen op blz. 98 vindt men inderdaad voor alle frequenties een afwijking van de curve van GAUSS in de richting van een tweetoppige curve. De conclusie, dat men dan te maken zou hebben met twee of meer genen voor erfelijke doofheid, is echter niet gerechtvaardigd, omdat ons materiaal te klein is. De aanwezigheid van twee of meer genen openbaart zich slechts sporadisch, nl. bij een huwelijk van twee dove homozygoten, die dove kinderen krijgen.

Het feit, dat SÉCRÉTAN bij zijn onderzoek in het isolaatgebied Ayent in Zwitserland zo vaak opmerkelijke gehoorverliezen vond bij ouders van erfelijke doven, doet het vermoeden rijzen, dat men hier te maken heeft met eenzelfde gen voor erfelijke doofheid, dat in heterozygote toestand enige gehoorafwijkingen kan veroorzaken (zie hoofdstuk 4).

Vergelijkt men bij ons onderzoek de horende moeders van de doofgeborenen uit de twee gebieden Katwijk en Y, die min of meer het karakter van isolaten hebben, met elkaar, dan blijken de laatsten (5 personen) meer gehoorverliezen te vertonen dan de eersten (7 personen), ook indien men rekening houdt met de verschillen in leeftijd (zie de diagrammen op blz. 100). Deze verschillen doen zich merkwaardigerwijze ook voor bij de vaders van de doofgeborenen uit deze gebieden, bij wie lawaaitraumata waarschijnlijk niet van invloed hadden kunnen zijn. De aantallen zijn te klein om conclusies toe te laten.

Bovendien zijn Katwijk en gebied Y, zoals wij hebben gezien in 8.4, als isolaten niet geheel vergelijkbaar. Katwijk is één kleine gemeente met een sterk gesloten bevolkingsgroep. De onderzochte gezinnen zijn alle onderling verwant en de doofheid draagt een duidelijk recessief overervingspatroon. Vrijwel zeker heeft men bij deze gezinnen te maken met eenzelfde recessief gen voor aangeboren doofheid.

Het gebied Y daarentegen is veel groter en niet scherp te begrenzen. Tussen de onderzochte gezinnen zijn slechts enkele onderlinge verwantschappen aan te tonen. De doofheid is hier meestal recessief-erfelijk, maar er zijn aanwijzingen voor de veronderstelling, dat sommige slechthorenden en doven heterozygoten zijn, waarbij het allel voor doofheid



Verhouding tussen de gemiddelde gehoorverliezen van beide oren en de leeftijden van de moeders van erfelijke doven: ● uit Katwijk × uit Y.

domineert over het allel voor normaal gehoor. Ook lijkt het waarschijnlijk, dat men in gebied Y te maken kan hebben met meer dan één gen voor aangeboren doofheid.

De bevindingen van het gehooronderzoek bij heterozygoten lijken deze opvattingen te ondersteunen. De horende moeders van de Katwijkse gezinnen vertonen merendeels geen of weinig gehoorverliezen, hetgeen pleit voor volledige recessiviteit van het allel voor doofheid. De horende moeders van de gezinnen uit Y hebben in het algemeen meer gehoorverliezen, vooral in de hoge frequenties. Dit kan ook wijzen op een onvolledige recessiviteit van de aanleg voor doofheid.

De gevonden verschillen bij de twee groepen kunnen een vermoeden wekken, dat het gen voor aangeboren doofheid in Katwijk een ander is dan het gen of de genen in Y, doch met zekerheid is dit niet vast te stellen. Overigens zijn ons ook geen huwelijken bekend van een dove uit Katwijk met een dove uit Y. Uit het al of niet bestaan van een normaal gehoor bij de kinderen uit een dergelijk huwelijk zou men meer conclusies kunnen trekken.

10 CONCLUSIES

Wanneer men wil trachten uit het verrichte onderzoek enige conclusies te trekken, dient men te bedenken, dat het uitgangspunt van het onderzoek is geweest een studie naar de erfelijke aangeboren doofheid, waarvan op grond van de literatuur recessieve overerving wordt aangenomen. A priori zijn wij bij het verzamelen van de gegevens ook uitgegaan van deze recessieve overerving, omdat wij vooral het gehoor van de horende overdragers van een gen voor recessief-erfelijke doofheid hebben willen onderzoeken. Daarom hebben wij ook een strengere selectie van de onderzochte gezinnen toegepast, dan in het algemeen gebruikelijk is.

Ten einde de overervingsmodus in ons onderzoek nader te toetsen, hebben wij van de gezinnen met horende ouders de meest waarschijnlijke verhouding van horende en dove kinderen, van jongens en meisjes en het rangnummer van geboorte bepaald. Nu hieruit is gebleken, dat de verhouding van horende en dove kinderen niet significant afwijkt van de verwachte verhouding van 3 : 1, en dat geslacht noch rangnummer van geboorte invloed uitoefenen op het vóórkomen van de doofheid, mogen wij voor deze gezinnen in het algemeen wel een recessieve overerving aannemen.

Bij nadere beschouwing van de verspreiding van de onderzochte gezinnen over de provincie Zuid-Holland treffen wij behalve in de grote steden Rotterdam en 's-Gravenhage een opmerkelijk aantal erfelijke doofgeborenen aan in twee gebieden: een vissersplaats in het noorden van de provincie (Katwijk) en de streek ten zuidoosten van Rotterdam met de Alblasserwaard (gebied Y). Bij de vraag, of hier van isolaatvorming sprake kan zijn, hebben wij gezocht naar een overwegend agrarische structuur van de gebieden, naar een opmerkelijke frequentie van huwelijken van bloedverwanten en onderlinge verwantschap van de onderzochte gezinnen en naar gelijkheid van confessie in een „andersdenkende” omgeving.

Katwijk, dat één gemeente is, blijkt dan duidelijk de kenmerken van een isolaat te bezitten; gebied Y, dat uitgestrekter en vager te begrenzen is, vertoont deze kenmerken minder duidelijk.

Zeer waarschijnlijk heeft men bij de 11 onderzochte gezinnen uit

Katwijk te maken met eenzelfde gen voor erfelijke aangeboren doofheid, die hier duidelijk recessief erfelijk is.

Voor de 12 onderzochte gezinnen in gebied Y is het minder waarschijnlijk om aan te nemen, dat er zich in het verleden één mutatie voor erfelijke doofheid heeft voorgedaan dan voor Katwijk. Ook blijkt de overerving hier niet altijd zuiver recessief te zijn. Bij sommige personen kunnen gehoorverliezen waarschijnlijk berusten op de aanwezigheid van een gen voor aangeboren doofheid in heterozygote toestand. De bevindingen bij andere gezinnen kunnen ook wijzen op het vóórkomen van meer dan één gen voor erfelijke aangeboren doofheid in gebied Y.

Bij ons onderzoek zijn ook 23 huwelijken van twee erfelijke doofgeborenen met kinderen betrokken. 8 van deze echtparen hebben uitsluitend dove, 14 uitsluitend horende en 1 horende en dove kinderen. Wanneer men één gen voor erfelijke aangeboren doofheid aanneemt, kan men verwachten, dat alle kinderen van twee erfelijke doofgeborenen ook doofgeboren zullen zijn.

Volgens ons onderzoek blijkt een normaal gehoor bij kinderen van twee erfelijke doofgeborenen toch weer niet zo zelden voor te komen.

Voorts blijkt bij sommige personen uit deze gezinnen een homozygotie voor aangeboren doofheid niet altijd tot volledige doofheid te leiden, terwijl bij andere heterozygotie wel tot aanmerkelijke gehoorverliezen kan leiden.

De hier gesignaleerde complicaties van de klassieke erfelijkheidsregels vindt men ook in de literatuur over erfelijke aangeboren doofheid meermalen beschreven. De meeste schrijvers verklaren het vóórkomen van horende kinderen bij erfelijk doofgeboren ouders door twee of meer genen voor aangeboren doofheid te veronderstellen (multifactoriële overdracht), sommige door wisseling in dominantie van de allelen bij heterozygoten aan te nemen.

Op grond van de meest recente literatuur en van de bevindingen bij ons onderzoek menen wij, dat zowel multifactoriële overdracht als wisseling in dominantie zich bij erfelijke aangeboren doofheid kunnen voordoen. Ook wisseling in expressie van de doofheid bij probandi van eenzelfde familie en met name bij eenëuge tweelingen kan men aannemen.

Ons inziens behoeven deze verschijnselen – en dit geldt niet alleen voor de erfelijke aangeboren doofheid – wel een nadere verklaring, omdat men niet tevreden mag zijn met het constateren van (schijnbare) uitzonderingen op gevestigde erfelijkheidsregels. Een nadere studie dient te worden gemaakt over het mechanisme van de dominantie, dat nog

onvoldoende verklaard is. Hierbij dient men zich de vraag te stellen, waarom het ene allel meer invloed op de vorming van het fenotype uitoefent dan het andere en waarom dit soms verandert.

Bij verscheidene onderzochte heterozygoten hebben wij gehoorverliezen aangetroffen, die klaarblijkelijk door exogene invloeden veroorzaakt zijn. Aan de kleine aantallen uit deze streng geselecteerde groep gezinnen kunnen wij geen conclusies vastknopen, maar deze bevindingen mogen een onderstreping zijn van het meermalen beschreven verschijnsel van een *opmerkelijk aantal personen met oorkwalen onder de familieleden van erfelijke doven*. Met LINDENOV kunnen wij in het midden laten, of dit te wijten is aan een verhoogde kwetsbaarheid van het gehoor van heterozygoten voor uitwendige beschadigingen dan wel aan de veelvuldige huwelijken van doven onderling. Een onderzoek, gericht op het verschijnen van verschillende oorkwalen in bepaalde families, zou hierop wellicht een positiever antwoord kunnen geven.

De voornaamste doelstelling van dit onderzoek is het zoeken geweest naar een mogelijkheid om heterozygote overdragers van een gen voor aangeboren doofheid aan hun gehoor te herkennen. Bij het verzamelen van de gegevens hiervoor hebben wij een strenge selectie toegepast, teneinde een groep personen te verkrijgen, die met een grote mate van waarschijnlijkheid een aanleg voor erfelijke aangeboren doofheid bezitten en geen gehoorverliezen door andere oorzaken hebben verkregen. Uiteindelijk hebben wij een groep van 44 moeders van erfelijke doofgeborenen overgehouden, wier gehoor wij hebben kunnen vergelijken met een groep van 23 vrouwen, die geen erfelijk doofgeboren familieleden bezitten. Deze vergelijking levert geen significante verschillen op, *zodat wij mogen concluderen, dat de onderzochte heterozygoten als groep nog niet kenbaar zijn aan afwijkingen in hun gehoor*.

Wel zijn er verschillen te vinden tussen de gehoorverliezen van de moeders van erfelijke doofgeborenen uit Katwijk (7 personen) en uit gebied Y (5 personen). De moeders van de doofgeborenen uit Y vertonen in het algemeen meer gehoorverliezen dan die uit Katwijk. Significante verschillen kunnen wij niet aantonen, omdat de groepen te klein en wat de leeftijden betreft niet geheel vergelijkbaar zijn. Ook is het isolaatkarakter van Katwijk en Y ongelijk.

Wanneer men de bevindingen van andere schrijvers over dit onderwerp hiernaast legt, zijn de verschillen in opvattingen misschien verklaarbaar. LINDENOV vindt geen opmerkelijke afwijkingen in de audiogram-

men van heterozygoten, HOPKINS c.s. vermelden bij een meerderheid van onderzochte heterozygoten gehoorverliezen zonder er nader op in te gaan, terwijl SÉCRÉTAN bij ongeveer de helft van de onderzochte heterozygoten uit het isolaat Ayent duidelijke gehoorverliezen vindt.

Op grond hiervan zou men zich kunnen voorstellen, dat één bepaald gen voor erfelijke aangeboren doofheid bijna nooit gehoorverliezen bij heterozygoten veroorzaakt en vrijwel geheel recessief is, terwijl een ander gen voor erfelijke aangeboren doofheid wel min of meer tot uitdrukking komt in het fenotype van heterozygoten en dan niet altijd recessief is. Deze voorstelling van zaken kunnen wij echter niet bewijzen.

Wanneer men deze veronderstelling toepast op de bevindingen van ons onderzoek, zou men kunnen aannemen, dat het gen voor erfelijke aangeboren doofheid bij de gezinnen uit Katwijk vrijwel volledig recessief is, terwijl het gen of de genen bij de gezinnen uit Y onvolledig recessief en soms zelfs dominant zijn. Of deze genen ook aan verschillende loci gebonden zijn, kan alleen aan het gehoor van de kinderen uit een huwelijk van een doofgeborene uit Katwijk met een uit Y aangetoond worden.

Een onderzoek als het hier vermelde, dat poogt bepaalde problemen tot een oplossing te brengen, werpt echter nog meer problemen op. Zo kunnen wij ook aan de hand van onze gegevens niet bepalen, met hoeveel genen voor erfelijke aangeboren doofheid in Nederland men te maken kan hebben. Voor deze vraagstukken zou een volledig onderzoek van alle doofgeborenen in Nederland in de trant van het onderzoek van LINDENOV in Denemarken of dat van CHEESEMAN en STEVENSON in Noord-Ierland nodig zijn. Ongetwijfeld zouden hierbij belangrijke gegevens te voorschijn komen, die een beter inzicht kunnen verschaffen omtrent de overerving van de zogenaamd recessief-erfelijke doofheid, die toch een van de meest voorkomende erfelijke aandoeningen genoemd mag worden.

SAMENVATTING

In dit proefschrift is een onderzoek beschreven over de erfelijke aangeboren doofheid in de provincie Zuid-Holland. De voornaamste doelstelling van dit onderzoek is geweest een eventuele kenbaarheid van heterozygote dragers van een gen voor erfelijke aangeboren doofheid door middel van gehooronderzoek aan te tonen.

De hoofdstukken 2 en 3 bevatten enige beschouwingen, die betrekking hebben op de antropogenetica en het onderzoek van het gehoor. In hoofdstuk 4 wordt een overzicht gegeven van de literatuur over de erfelijke doofheid.

Het onderzoek heeft zich niet uitgestrekt over alle doofgeborenen uit Zuid-Holland, omdat er van meet af aan een strenge selectie is toegepast uit de gegevens, die verkregen waren van de vijf dovenscholen in Nederland. In het geheel zijn 122 gezinnen onderzocht. Van 70 gezinnen zijn de beide ouders horend en van 52 gezinnen zijn één of twee ouders doof. Deze doofheid blijkt intussen niet altijd op erfelijkheid te berusten.

Bij 54 van de 70 gezinnen met horende ouders is de aangeboren doofheid bij de kinderen waarschijnlijk of vrijwel zeker erfelijk te noemen. De verhouding van dove en horende kinderen bij deze gezinnen wijkt niet significant af van de verwachte verhouding van 1 : 3, terwijl geslacht of rangnummer van geboorte geen invloed blijken te hebben op het verschijnen van de doofheid.

Uit een overzicht van de geboorteplaatsen van de probandi uit 89 gezinnen met erfelijke aangeboren doofheid is gebleken, dat een opmerkelijk aantal probandi geboren is in twee gebieden met een overwegend agrarische structuur. Het eerste gebied, een vissersplaats aan de Noordzee, vertoont duidelijke kenmerken van een isolaat en voor de 11 onderzochte gezinnen kan men een gemeenschappelijke stamboom opstellen. De aangeboren doofheid vertoont hier duidelijk recessieve overerving.

Het tweede gebied, gelegen ten zuidoosten van Rotterdam, is vager te begrenzen en men kan bij de 12 onderzochte gezinnen slechts enkele onderlinge verwantschappen aantonen. Het gebied vertoont wel enige, doch in vergelijking met het eerste gebied minder duidelijke kenmerken van een isolaat. De overerving van de aangeboren doofheid blijkt hier niet altijd enkelvoudig recessief te zijn. Bij sommige doofgeborenen personen kan men het vóórkomen van een gen voor aangeboren doofheid

in heterozygote toestand veronderstellen, terwijl men ook de mogelijkheid van de aanwezigheid van meer dan één gen voor aangeboren doofheid in dit gebied dient te overwegen. Aparte vermelding verdient nog een gezin, bestaande uit twee erfelijk doofgeborenen ouders met drie horende kinderen, terwijl deze ouders langs drie wegen bloedverwanten van elkaar zijn. Ook de dominant-erfelijke progressieve perceptiedoofheid blijkt in het laatstgenoemde gebied voor te komen.

Onder de onderzochte gezinnen telt men 23 huwelijken van twee erfelijke doofgeborenen met kinderen. 8 van deze echtparen hebben uitsluitend dove, 14 uitsluitend horende en 1 horende en dove kinderen. Het vóórkomen van een normaal gehoor bij kinderen van twee erfelijke doofgeborenen blijkt geenszins zeldzaam te zijn. Bij enkele onderzochte heterozygoten zijn gehoorverliezen aangetroffen, die door exogene invloeden veroorzaakt zijn.

Om het gehoor bij heterozygote dragers van een gen voor erfelijke aangeboren doofheid te onderzoeken is een vergelijking getrokken tussen de audiogrammen voor luchtgeleiding van een groep van 44 moeders van erfelijke doofgeborenen en een groep van 23 vrouwen, die geen doofgeborenen onder hun familieleden tellen. Voor mannen heeft men geen betrouwbare vergelijking kunnen opstellen, omdat gehoorverliezen door lawaaitraumata nogal vaak voorkomen.

De gemiddelde gehoorverliezen van de twee groepen vrouwen vertonen geen significante verschillen. In het algemeen zijn heterozygote overdragers van een gen voor erfelijke aangeboren doofheid dan ook niet kenbaar aan hun audiogram.

Wel is gebleken, dat 7 moeders van erfelijke doofgeborenen uit bovenvermelde vissersplaats in het algemeen minder gehoorverliezen vertonen dan 5 moeders van erfelijke doofgeborenen uit de streek ten zuidoosten van Rotterdam. Men zou zich kunnen voorstellen, dat één bepaald gen voor erfelijke aangeboren doofheid bijna nooit gehoorverliezen bij heterozygoten veroorzaakt, en vrijwel geheel recessief is, terwijl een ander gen dat ook als oorzaak van erfelijke aangeboren doofheid voorkomt, wel min of meer tot uitdrukking komt in het fenotype van heterozygoten en dan niet altijd recessief is.

SUMMARY

In this thesis a study on hereditary congenital deafness in the province of South Holland is described. The main purpose of the investigation was to determine whether heterozygotic carriers of a gen for hereditary congenital deafness can be recognized by means of auditory examination.

Chapters 2 and 3 contain some considerations concerning anthropogenetics and acoustic examination. In chapter 4 a survey is given of the literature on hereditary deafness.

The investigation did not include all congenitally deaf persons in South Holland, because from the beginning there has been a strict selection of the data obtained from the five schools for deaf children in the Netherlands. A total of 122 families were studied. Of 70 families both parents can hear and of 52 families one or both parents are deaf. This deafness, however, is not always of a hereditary nature.

In 54 of the 70 families with hearing parents the congenital deafness is probably or almost certainly hereditary. The ratio of deaf and hearing children in these families does not differ significantly from the expected ratio of 1 : 3, while sex or the position occupied in the birth sequence have no influence on the presence or absence of deafness.

A survey of the places of birth of the test persons from 89 families with hereditary congenital deafness shows that a strikingly large number of patients were born in two regions of a predominantly agricultural nature. One of these, a fishing-village on the North Sea, shows definite characteristics of an isolate and a common pedigree can be set up for the 11 families examined. In this area the congenital deafness clearly shows recessive heredity.

The second area, situated southeast of Rotterdam, is more vaguely demarcated and only few relationships can be demonstrated among the 12 families examined. This region shows some characteristics of an isolate, but they are less clear than in the first-mentioned area, and the transmission of the congenital deafness is not always singly recessive. In some congenitally deaf patients the presence of more than one gen for congenital deafness in a heterozygotic state can be presumed, while the possibility of presence of more than one gen for congenital deafness in this area should also be considered.

Special mention should be made of a family consisting of 2 parents

with hereditary congenital deafness, and 3 hearing children; the parents are consanguineous in 3 ways. Dominant-hereditary progressive perception deafness also occurs in this last-mentioned region.

Among the families examined there are 23 marriages of two hereditarily deaf persons with children. Eight of these couples have exclusively deaf children, 14 exclusively hearing children and one deaf as well as hearing children. Normal hearing acuity of the offspring of parents with hereditary congenital deafness was found to be by no means rare. In a few heterozygotic patients hearing losses were observed which were due to exogenous factors.

To examine the hearing ability in heterozygotic carriers of a gen for hereditary congenital deafness a comparison was made between the air conduction audiograms of a group of 44 mothers of children with hereditary congenital deafness and a group of 23 women who had no congenitally deaf persons among their relatives. No reliable comparison could be made for men, since hearing losses due to noise traumas are fairly frequent among them.

The average hearing losses in the two groups of women show no significant difference. Heterozygotic transmitters of a gen for hereditary congenital deafness are therefore, as a rule not recognizable by their audiogram.

It was found that 7 mothers of children with hereditary congenital deafness from the above-mentioned fishing-village showed in general less extensive hearing losses than 5 mothers of children with hereditary congenital deafness from the area south of Rotterdam. It could be imagined that one gen for hereditary congenital deafness hardly ever causes deafness in heterozygotes and is almost entirely recessive, whereas another gen, which also occurs as a cause of hereditary congenital deafness, is more or less manifest in the phenotype of heterozygotes and is the not always recessive.

RÉSUMÉ

Cette thèse décrit une recherche effectuée sur la surdité congénitale héréditaire dans la province de la Hollande Méridionale. Le but principal de cette recherche a été de démontrer, au moyen de l'examen de l'ouïe, une éventuelle reconnaissance des porteurs hétérozygotes d'un gène de la surdité congénitale héréditaire.

Les chapitres 2 et 3 contiennent quelques considérations se rapportant à l'anthropogénétique et à l'examen de l'ouïe. Un aperçu de la littérature sur la surdité héréditaire est donné dans le chapitre 4.

Le travail ne s'est pas étendu sur tous les sourds de naissance de la Hollande Méridionale, parce que d'emblée une sélection s'est faite au moyen des données issues des cinq écoles pour sourds des Pays-Bas. Au total 122 familles ont été examinées. Dans 70 familles les deux parents entendent, et dans 52 familles, un des parents ou les deux sont sourds. Entre-temps cette surdité ne paraît pas toujours être d'origine héréditaire.

La surdité congénitale des enfants est probablement, ou presque certainement héréditaire dans 54 des 70 familles où les parents entendent. Dans ces familles, la proportion des enfants sourds et de ceux qui entendent, ne diffère pas d'une façon significative de la proportion attendue de 1 : 3, tandis que le sexe ou l'ordre de la naissance ne paraît pas avoir d'influence sur l'apparition de la surdité.

Un aperçu des lieux de naissance des sujets atteints dans 89 familles touchées de surdité congénitale héréditaire, montre que pas mal de sujets atteints sont nés dans deux régions essentiellement agricoles. La première, un port de pêche de la mer du Nord, montre nettement des caractéristiques d'isolation et on peut établir pour 11 familles examinées, un arbre généalogique commun. La surdité congénitale montre clairement dans ce cas une hérédité récessive.

La seconde région située au Sud-Est de Rotterdam, est plus vaguement délimitée et on ne peut démontrer que quelques parentées entre les 12 familles examinées. Cette région montre quelques caractéristiques d'isolement, mais moins que la première. Ici l'hérédité de la surdité congénitale ne paraît pas toujours simplement récessive. On peut supposer chez quelques personnes sourdes de naissance la présence d'un gène de surdité congénitale à l'état hétérozygote, tandis qu'il faut en-

visager dans cette région la possibilité de la présence de plus d'un gène de surdité congénitale.

Une famille comprenant les deux époux apparentés de trois façons et sourds de naissance, et les trois enfants à l'ouïe normale, mérite une mention spéciale. Dans cette deuxième région, la surdité progressive à l'hérédité dominante, paraît également exister.

Des familles examinées, on compte 23 mariages de deux sourds de naissance avec enfants. Huit de ces couples ont exclusivement des enfants sourds, 14 exclusivement des enfants à l'ouïe normale et un, des enfants sourds et des enfants à l'ouïe normale. L'existence de l'ouïe normale chez des enfants de deux sourds de naissance héréditaires ne paraît pas rare. Chez quelques hétérozygotes examinés on retrouve des pertes d'ouïe causées par des facteurs exogènes.

Afin d'examiner l'ouïe des porteurs hétérozygotes d'un gène de la surdité congénitale héréditaire, on a comparé les audiogrammes pour la conduction de l'air d'un groupe de 44 mères de sourds de naissance et un groupe de 23 femmes ne comptant pas de sourds de naissance dans leur famille. On n'a pu établir de comparaison valable pour les hommes, car les pertes d'ouïe consécutives à des traumatismes par le bruit, sont fréquentes.

Les pertes moyennes d'ouïe des deux groupes de femmes ne montrent pas de différences significatives. Les porteurs hétérozygotes d'un gène de la surdité congénitale héréditaire, ne sont généralement pas à reconnaître par leur audiogramme.

Cependant il a paru que 7 mères de sourds de naissance héréditaires, issues du port de pêche précité, ont en général moins de perte d'ouïe, que 5 mères de sourds de naissance héréditaires de la région au Sud-Est de Rotterdam. On pourrait s'imaginer, qu'un gène déterminé et presque toujours récessif, provoque des pertes d'ouïe chez les hétérozygotes, tandis qu'un autre gène causant parfois la surdité congénitale héréditaire, se manifeste plus ou moins dans le phénotype d'hétérozygotes et n'est pas toujours récessif.

ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Dissertation wird eine Untersuchung über die erbliche angeborene Taubheit in der Provinz Süd-holland beschrieben. Der Hauptzweck dieser Untersuchung war, ein eventuelles Wiedererkennen heterozygoter Träger eines Gens für erbliche angeborene Taubheit mittels Höruntersuchung zu zeigen.

Kapitel 2 und 3 enthalten einige Betrachtungen, die sich auf die Anthropogenetika und die Untersuchung des Gehöres beziehen. In Kapitel 4 wird eine Übersicht der Literatur über erbliche Taubheit gegeben.

Die Untersuchung hat sich nicht über alle Taubgeborenen aus Süd-Holland erstreckt, weil von Beginn ab eine strenge Auslese aus den Aufzeichnungen der 5 Schulen für Taube in Holland angewandt war. Im ganzen sind 122 Familien untersucht worden. Von 70 Familien sind beide Elternteile hörend und von 52 Familien sind ein- oder zwei Elternteile taub. Diese Taubheit scheint inzwischen nicht immer auf Erbllichkeit zu beruhen.

Bei 54 der 70 Familien mit hörenden Eltern ist die angeborene Taubheit der Kinder wahrscheinlich oder so gut wie sicher erblich zu nennen. Das Verhältnis von tauben und hörenden Kindern dieser Familien weicht im wesentlichen nicht ab von dem erwarteten Verhältnis von 1 : 3, während Geschlecht und Rangnummer der Geburt keinen Einfluss auf das Auftreten der Taubheit zu haben scheinen.

Aus einer Übersicht der Geburtsorte der zu Untersuchenden aus 89 Familien mit erblich angeborener Taubheit hat sich ergeben, dass eine ansehnliche Anzahl der zu Untersuchenden in zwei Gebieten mit überwiegend agrarischer Struktur geboren sind. Das erste Gebiet, ein Fischerplatz an der Nordsee, weist deutliche Anzeichen einer Absonderung, und für die 11 untersuchten Familien kann man einen gemeinschaftlichen Stammbaum aufstellen. Die angeborene Taubheit zeigt hier deutlich rückschrittliche Vererbung.

Das zweite Gebiet, südöstlich Rotterdams, ist undeutlich abzugrenzen, und man kann bei den 12 untersuchten Familien nur einige beiderseitige Verwandte vorweisen. Das Gebiet zeigt wohl einige, jedoch im Vergleich zu dem ersten Gebiet, weniger deutliche Kennzeichen von einer Absonderung. Die Vererbung der angeborenen Taubheit scheint hier

im einzelnen nicht rückschrittlich zu sein. Bei manchen taubgeborenen Personen kann man das Vorkommen eines Gens für angeborene Taubheit in heterozygotem Zustande annehmen, während man auch die Möglichkeit der Anwesenheit von mehr als einem Gen für angeborene Taubheit in diesem Gebiet in Erwägung ziehen sollte. Besonders erwähnenswert ist noch eine Familie, bestehend aus zwei erblichgeborenen taubstummen Elternteilen mit drei hörenden Kindern, während diese Eltern auf drei Linien Blutsverwandte voneinander sind. Auch die dominant erbliche progressive Perzeptions-Taubheit scheint in letztgenanntem Gebiet vorzukommen.

Unter den untersuchten Familien zählt man 23 Ehen von zwei erblich Taubgeborenen mit Kindern. Acht dieser Ehepaare haben ausschliesslich taube, 14 ausschliesslich hörende und 1 Ehepaar hörende und taube Kinder. Das Vorkommen eines normalen Gehöres bei Kindern von zwei erblich Taubgeborenen scheint keineswegs selten zu sein. Bei einigen untersuchten Heterozygoten werden Hörverluste, die durch äussere Einflüsse verursacht sind, angetroffen.

Um das Gehör bei heterozygoten Trägern eines Gens für erblich angeborene Taubheit zu untersuchen, wird ein Vergleich zwischen den Audiogrammen für Luftleitung einer Gruppe von 44 Müttern von erblich Taubgeborenen und einer Gruppe von 23 Frauen, die keine Taubgeborenen unter ihren Familienangehörigen zählen, gezogen. Für Männer hat man keine zuverlässigen Vergleiche aufstellen können, weil Hörverluste durch Lärmtraumen noch häufig vorkommen.

Die durchschnittlichen Hörverluste der zwei Frauengruppen zeigen keine wesentlichen Unterschiede. Im allgemeinen sind heterozygote Überbringer eines Gens für erblich angeborene Taubheit auch nicht an ihrem Audiogramm wiederzuerkennen.

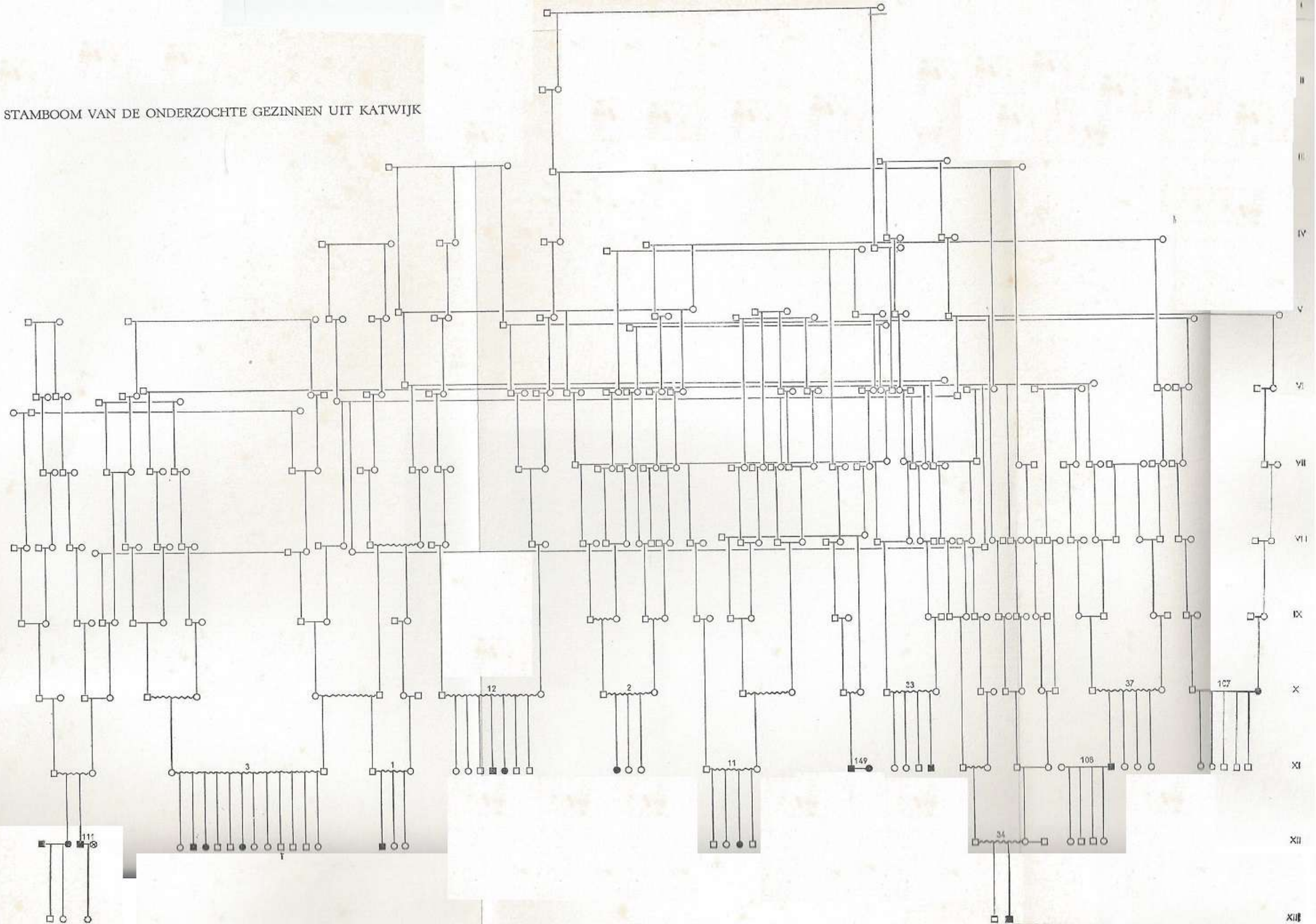
Wohl scheint, dass 7 Mütter von erblich Taubgeborenen aus obenerwähntem Fischerplatz im allgemeinen weniger Hörverluste zeigen als 5 Mütter von erblich Taubgeborenen aus der Gegend südöstlich Rotterdams. Es wäre vorstellbar, dass ein bestimmtes Gen für erblich angeborene Taubheit fast niemals Hörverluste bei Heterozygoten verursacht und beinahe ganz rückschrittlich ist, während ein anderes Gen, das auch als Ursache von erblich angeborener Taubheit vorkommt, wohl mehr oder weniger zum Ausdruck in dem Phaenotyp von Heterozygoten kommt, und dann nicht immer rückschrittlich ist.

LIJST VAN GERAADPLEEGDE LITERATUUR

- ALAGNA E. en NIZIĆIĆ B.: Arch. ital. laring.: 61, 241, 1953.
 ALBRECHT W.: Arch. Ohren- Nasen-, u. Kehlkopfhk.: 110, 15, 1923.
 ALBRECHT W.: Z. Hals-, Nasen- u. Ohrenhk.: 42, 309, 1937.
 ALBRECHT W. in: Just G.: Hdb. d. Erbbiol. des Menschen: 4, Berlin, 1940.
 ALPORT A. C.: Brit. med. J.: 1, 504, 1927.
 ALTMANN F.: Arch. Otolaryng.: 51, 852, 1950.
 ARNVIG J.: Acta otolaryngol.: 45, 283, 1955.
 BECK J.: Ztschr. f. Laryng. Rhin. Otol.: 31, 188, 1952.
 BIGLER M.: Arch. f. Ohrenhk.: 120, 81, 1929.
 BORDLEY J. E. en HARDY W. G.: Acta otolaryngol.: 40, 72, 1951.
 BUNCH C. C.: Arch. Otolaryng.: 9, 625, 1929.
 CAWTHORNE T. E. en HINCHCLIFFE R.: Pract. oto-rhino-laryngol.: 19, 69, 1957.
 CHEESEMAN E. A. en STEVENSON A. C.: Ann. Hum. Genet. ed. Penrose: 20, 177, 1956.
 CIOCCO A.: Laryngoscope: 42, 837, 1932.
 COX J. R.: Noise control: 1, 25, 1955.
 CRABTREE N. en GERRARD J.: J. laryngol. and otol.: 64, 482, 1950.
 CSÓRSZ K. en TOKAY L.: Monatschr. f. Ohrenhk.: 68, 42, 1934.
 DAHLBERG G.: Ztschr. f. menschl. Vererb. u. Konstitutionslehre: 15, 492, 1931.
 DISHOECK H. A. E. van: Ned. T. v. Geneesk.: 91, 122, 1947.
 DISHOECK H. A. E. van: Ned. T. v. Geneesk.: 98, 1342, 1954.
 EGMOND A. A. J. van: J. laryngol. and otol.: 68, 429, 1954.
 ERSNER M. en SALTZMANN M.: Laryngoscope: 51, 241, 1941.
 EVERBERG G.: Acta otolaryngol.: 47, 303, 1957.
 FAY E. A.: Volta Bureau, Washington, 1898.
 FISCH L.: J. laryngol. and otol.: 69, 479, 1955.
 FORD F. R.: Diseases of the nervous system in infancy, childhood and adolescence: Springfield, Ill., 1952.
 FOURMAN P. en FOURMAN J.: Brit. med. J.: 2, 1354, 1955.
 FOWLER E. P. en BASEK M.: Arch. Otolaryng.: 59, 476, 1954.
 GAUGER K.: Arch. Ohren-, Nasen- u. Kehlkopfhk.: 151, 107, 1942.
 GEDDA L.: Act. genet. med. et gemell.: 1, 105, 1952.
 GEDDA L.: Minerva med. Torino: 1, 433, 1952.
 GEDDA L.: J. de génét. hum.: 2, 1, 1953.
 GILSE P. H. G. van, HINNEN A. B. en NIEUWENHUIJSE A. D.: Bibliographia genetica: 13, 1942.
 GREWEL F. en HORST A. P. J. M. van der: Ned. T. v. Geneesk.: 101, 1809, 1957.
 GROHMANN H.: Erbartzt: 7, 12, 1939.
 GUILD S. R.: Laryngoscope: 42, 821, 1932.
 GUILD S. R.: Laryngoscope: 60, 885, 1950.

- HAFNER R.: Diss. Basel, 1950.
 HANHART E.: Ztschr. f. menschl. Vererb. u. Konstitutionslehre: 20, 609, 1938.
 HANHART E. en LUCHSINGER R.: Schw. med. Wschr.: 81, 30, 1951.
 HOPKINS L. A., MACKLIN M. T., MANN H. B. en WHITSON R.: Laryngoscope: 56, 570, 1946.
 HOPKINS L. A. en GUILDER R.: Clarke School studies concerning the heredity of deafness: Monogr. I, Pedigree data, 1930-1940, 1949.
 HOPKINS L. A.: Eugenics Quarterly: 1, 193, 1954.
 HUIZING H. C.: Ned. T. v. Geneesk.: 98, 155, 1954.
 JOHNSEN S.: Acta otolaryngol.: 42, 539, 1952.
 JOHNSEN S.: Acta otolaryngol.: 44, 25 en 175 en 205, 1954.
 KINNEY CH. E.: Ann. Otorhinolaryng.: St. Louis: 59, 1117, 1950.
 KLEIJN A. DE: Proceed. of the Ned. Acad. v. Wetenschap: 44, 1190, 1941.
 KLIMANEK A.: Diss. Erlangen, 1947.
 KOMPJENETZ S.: Monatschr. f. Ohrenhk.: 69, 471, 1935.
 KRAATZ JULIA: J. Hered.: 26, 265, 1925.
 KRISTENSEN H. K.: Acta otolaryngol.: 36, 66, 1948.
 LAMY M.: Semaine des Hôpitaux de Parijs: 25, 2351, 1949.
 LANGENBECK B.: Z. Hals-, Nasen- u. Ohrenhk.: 39, 223, 1936.
 LEEUWEN H. A. van: Diss. Leiden, 1955.
 LEHMANN W.: Ztschr. f. menschl. Vererb. u. Konstitutionslehre: 29, 825, 1950.
 LINDENOV H.: Opera ex domo biol. hered. hum. Univ. Hafniensis: Kopenhagen, 8, 1945.
 LOEBELL H.: Erbblatt f. d. Hals-, Nasen- u. Ohrenarzt: 29, 1, 1938.
 LUCHSINGER R. en HANHART E.: Arch. Jul. Klausstift. Vererb.forsch.: 24, 417, 1949.
 MACKLIN M. T.: Medecine: 14, 1, 1935.
 MATZKER W.: Ztschr. f. Laryng. Rhin. Otol.: 34, 117, 1955.
 METZKES W.: Sitzungs. d. Gesellsch. z. Beförd. d. ges. Naturwiss. zu Marburg: 63, 157, 1929.
 MÜHLMANN W. E.: Arch. Rassenbiol.: 22, 181, 1930.
 NAGER F. R.: Pract. oto-rhino-laryngol.: 13, 139, 1951.
 NEEL J. V. en SHULL W. J.: Human heredity: Chicago, 1958.
 ODIORNE J. M.: Ann. Otorhinolaryng.: St. Louis: 53, 153, 1944.
 PORTMANN M. en DAVID M.: Revue d'oto-neuro-ophthalm.: 28, 60, 1956.
 REYERSBACH G. C. en BUTLER A. M.: New Engl. J. of med.: 251, 377, 1954.
 SATALOFF J., PASTORE P. N. en BLOOM E.: Am. J. Hum. Gen.: 7, 201, 1955.
 SÉCRÉTAN J. P.: Arch. Jul. Klausstift.: 1, 1954.
 SÉCRÉTAN J. P.: J. de génét. hum.: 2, 117, 1953.
 SHEA J. E.: A. M. A. Arch. Neurol. and Psychiat.: 513, 1956.
 STEINBERG J. C., MONTGOMERY H. C. en GARDNER M. B.: Bell syst. techn. J.: 19, 533, 1940.
 STENGER H. H.: Arch. Ohren-, Nasen- u. Kehlkopfhk.: 170, 187, 1956.
 STEPHENS F. E. en DOLOWITZ D. A.: Am. J. Hum. Gen.: 1, 37, 1949.
 STERN C.: Principles of human genetics: San Francisco 1955.
 TINKLE W. J.: J. Hered.: 24, 13, 1933.
 ULRICH K. en CORRODI-SULZER A.: Arch. Jul. Klausstift.: 16, 559, 1941.
 VIDO G. DE en STEFANI G. B. DE: Act. genet. med. et gemell.: 1, 294, 1952.
 VUILLEMY P.: Ann. otolaryng.: 67, 166, 1950.
 WAAL J. van der en DISHOECK H. A. E. van: Pract. oto-rhino-laryngol.: 17, 46, 1955.

STAMBOOM VAN DE ONDERZOChte GEZINNEN UIT KATWIJK



■ ● doof geboren

⊗ slechthorend of doof-door exogene oorzaken

—○— bloedverwantschap van de echtgenoten

Opmerking: Over het gehoor van overleden personen uit vroegere geslachten stonden ons in het algemeen geen gegevens ter beschikking. Slechts van de jongste 2 of 3 geslachten zijn de gegevens min of meer volledig.

STELLINGEN

I.

Y-chromosomale overerving is bij de mens niet met zekerheid waargenomen.

II.

Ter bestrijding van bloedingen na de bevalling verdient het aanbeveling onmiddellijk na de geboorte van het kind methylergobasine toe te dienen.

III.

Bij elektro-encefalografische afwijkingen over het frontale gebied is een controle van het gebit noodzakelijk.

IV.

In families, waarin erfelijke blindheid voorkomt, is het om verschillende redenen aan te bevelen, kort na de geboorte elektro-retinografisch onderzoek te verrichten.

V.

Het ongeval is de voornaamste doodsoorzaak voor de leeftijdsgroepen van 1 tot 40 jaar. Systematische bestrijding ervan dient uit te gaan van een landelijke commissie, op te richten door:
de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering van de Geneeskunst,
het Departement van Sociale zaken en Volksgezondheid,
de Nederlandse Vereniging voor Sociale Geneeskunde.

VI.

Het door ALSTRÖM, HALLGREN, NILSSON en ÅSANDER beschreven ziektebeeld is te beschouwen als een recessief-erfelijke aandoening, die gekenmerkt wordt door retinale degeneratie, obesitas, diabetes mellitus en neurogene doofheid en die van het syndroom van LAURENCE-MOON-BIEDL onderscheiden moet worden.

VII.

Voor de desinfectie van het colon verdient een combinatie van neomycine en phthalylsulfathiazol de voorkeur boven een combinatie van neomycine en bacitracine.

VIII.

Huisartsen met een praktijk op het platteland dienen zich vertrouwd te maken met de behandeling met antistollingsmiddelen.

IX.

Onnodige verwijzing van patiënten naar de specialist wordt bevorderd door de beperkende bepalingen, die de ziekenfondsen maken ten aanzien van laboratorium-onderzoek en receptuur door de huisarts.

X.

De medische artikelen, die in de geïllustreerde pers verschijnen, kunnen de positie van de huisarts ondermijnen.

XI.

Het uitzenden van operaties over de televisie is in strijd met de medische ethiek.