

SAMENVATTING

In deze dissertatie wordt een vorm van dominant erfelijke progressieve binnenoorslechthorendheid bij een Nederlandse familie met 105 aangedane leden beschreven. In 1962 vond een eerste onderzoek plaats. Naar aanleiding hiervan werd een beschrijving van de progressie en het degeneratiepatroon gegeven. Een eerste vervolgstudie in 1968 bevestigde de bevindingen van het voorafgaande onderzoek. Een tweede vervolgstudie werd in 1978 verricht. Het doel van deze studie was:

1. met behulp van statistische computeranalyse een nauwkeurige beschrijving van het verloop van de slechthorendheid te geven;
2. het vaststellen van eventuele verschillen in manifestatie van de slechthorendheid bij diverse subgroepen:
 - a. generaties,
 - b. rechter en linker oor,
 - c. mannen en vrouwen,
 - d. familietakken;
3. het geven van een hernieuwde evaluatie van de genetische aspecten;
4. het verrichten van een biochemisch onderzoek om de eventuele aanwezigheid van een metabole stoornis vast te stellen.

In hoofdstuk 1 wordt een literatuuroverzicht gegeven van de diverse indelingen van erfelijke doofheid en slechthorendheid. Tevens wordt ingegaan op de verschillende publicaties over dominant erfelijke progressieve binnenoorslechthorendheid; zowel het audiometrisch als het histo-pathologisch aspect wordt beschreven.

In hoofdstuk 2 worden de resultaten van de onderzoeken van 1962 en 1968 vermeld. De progressie en het degeneratiepatroon van de slechthorendheid worden beschreven. Op het autosomaal-dominante overervingspatroon wordt nader ingegaan.

Hoofdstuk 3 omvat de gevolgde onderzoekprocedure bij het onderzoek van 1978. Dit bestond uit:

1. het afnemen van een standaardanamnese;
2. het routine keel-, neus- en oorheelkundig onderzoek;
3. een toondrempelaudiogram;
4. een urine onderzoek.

Een beschrijving van de drie rekenmodellen waarmee de slechthorendheid is bestudeerd wordt in hoofdstuk 4 gegeven.

De eerste methode beschrijft het audiogram aan de hand van een gemiddeld hoge- en lage-tonenverlies. Dit geeft slechts een globale indruk van de progressie van de slechthorendheid.

De tweede methode is die van de principale-componentenanalyse. Hierbij wordt een indeling van het audiogram verkregen in een hoge- en lage-tonenverlies. Dit resultaat is vergelijkbaar met dat van de methode van de gemiddelden.

De derde methode beschrijft het audiogram aan de hand van een best passende wiskundige functie en karakteriseert het audiogram met behulp van de parameters van deze functie. De best bruikbare functie blijkt een tangenshyperbolicus van de vorm $f(x) = a + b \tanh(c + dx)$ waarbij x wordt uitgedrukt in octaven ten opzichte van 250 Hz. Aan deze functie zijn vijf karakteristieken te onderscheiden:

1. hoog-frequent plateau;
2. laag-frequent plateau;
3. helling;
4. laag-frequent knikpunt;
5. hoog-frequent knikpunt.

Met behulp van deze techniek kan een optimale beschrijving van het verloop van de slechthorendheid gegeven worden.

Aan de hand van de vijf karakteristieken van het audiogram wordt in hoofdstuk 5 een beschrijving van het verloop van slechthorendheid gegeven. Allereerst wordt een indeling gemaakt in audiogramtypen op grond van het al dan niet aanwezig zijn van deze karakteristieken. Het blijkt dat bij het voortschrijden van de slechthorendheid de audiogramtypen in elkaar overgaan.

De slechthorendheid begint als een hoge-tonenverlies met een laag-frequent knikpunt boven 4000 Hz.

Vervolgens ontstaat een hoog-frequent plateau dat sprongsgewijze toeneemt tot 50 dB, waarbij het gehoor bij de lage frequenties normaal blijft.

Hierna neemt de waarde van het hoog-frequent plateau toe tot circa 70-80 dB. In deze fase komen zowel steile als slappe hellingen voor. Het laag-frequent knikpunt ligt bij steile hellingen tussen 1000 en 2000 Hz; bij slappe hellingen tussen 250 en 1500 Hz. Het hoog-frequent knikpunt bevindt zich voornamelijk bij 2000 Hz.

Bij verdere progressie ontstaat geleidelijk een gehoorverlies bij de lage frequenties. De helling is slap. Het laag-frequent knikpunt ligt tussen 250 en 1500 Hz; het hoog-frequent knikpunt verschuift naar hogere frequenties.

Vervolgens treedt een sprongsgewijze toename van de waarde van het laag-frequent plateau op naar 40 dB. De helling is slap; het laag-frequent knikpunt bevindt zich tussen 250 en 1000 Hz en het hoog-frequent knikpunt ligt bij hogere frequenties.

Als het laag-frequent plateau toeneemt ligt het hoog-frequent plateau buiten het

meetbereik. De helling heeft de neiging weer steiler te worden en het laag-frequent knikpunt schuift naar hoger gelegen frequenties terug.

Het tempo waarin de diverse fasen van de gehoorverslechtering worden doorlopen wisselt. Enerzijds zijn er patiënten met een snelle progressie; zij hebben omstreeks het vijfde jaar een gehoorverlies bij de hoge frequenties ontwikkeld terwijl het lage-tonenverlies omstreeks het vijftiende jaar ontstaat. Bij hen kan het eindstadium op het twintigste tot vijfentwintigste jaar bereikt zijn. Anderzijds zijn er patiënten waarbij de progressie langzaam verloopt; zij hebben voor het vijftiende jaar een gehoorverlies bij de hoge tonen ontwikkeld terwijl het lage-tonenverlies voor het veertigste jaar ontstaan is. Het eindstadium is dan omstreeks het zestigste jaar bereikt.

In hoofdstuk 6 wordt de progressie bij de subgroepen beschreven.

Op dit moment zijn er onvoldoende gegevens om een eventueel verschil in progressie bij de diverse generaties vast te kunnen stellen.

De progressie voor het rechter en linker oor is identiek.

De progressie bij mannen en vrouwen is gelijk met uitzondering van het laag-frequent plateau. De waarde hiervan is boven het veertigste jaar bij vrouwen groter dan bij mannen.

De progressie is zowel voor het hoog- als voor het laag-frequent plateau in de tweede tak groter dan in de derde en zesde tak.

De genetische resultaten die in hoofdstuk 7 worden beschreven bevestigen het autosomaal-dominant overervingspatroon van de slechthorendheid met een nagenoeg volledige penetrantie. Het gen komt bij vrijwel alle patiënten tot expressie.

De leeftijd waarop voor het eerst audiometrische afwijkingen zijn vastgesteld varieert tussen het vijfde en het vijftiende jaar. Dit heeft als belangrijkste consequentie, dat in deze familie een normaal audiogram op het vijftiende jaar betekent, dat dit familielid vrijwel geen kans heeft om de slechthorendheid zelf te krijgen of aan zijn kinderen over te dragen.

Vastgesteld werd dat er geen sprake lijkt te zijn van anticipatie; ook epistasie kon niet met zekerheid worden aangetoond. Daarnaast kon geen uitspraak worden gedaan over het effect van intra-uteriene factoren.

Ten aanzien van het genetisch advies geldt dat:

1. de kans dat een slechthorend familielid een slechthorend kind krijgt bij elke graviditeit $\frac{1}{2}$ is;
2. er een uiterst geringe kans is dat iemand drager van het gen is zonder zelf slechthorend te zijn.

In hoofdstuk 8 is het biochemisch onderzoek beschreven. Een mededeling in de literatuur vermeldde dat bij progressieve hereditaire perceptiedoofheid sprake was van een 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie. Een urine onderzoek naar organische zuren werd verricht. Hierbij is geen aanwijzing gevonden voor het bestaan van een dergelijke metabole stoornis.