

Ouderdomsgehoorverlies, ook wel presbycusis genoemd, is een veelvoorkomende ziekte en treft momenteel naar schatting 1,27 miljard mensen wereldwijd. Het is daarmee een van de meest voorkomende aandoeningen onder ouderen. Bovendien is het vooruitzicht dat door de alsmaar stijgende levensverwachting dit aantal nog meer zal worden. Met dit proefschrift wilden we bijdragen aan een beter begrip van presbycusis; waardoor wordt de variatie van deze aandoening verklaard? Wat zijn de risicofactoren? Veroudering is overduidelijk een van de voornaamste oorzaken, maar er zijn zeer waarschijnlijk ook andere factoren die een rol spelen. In dit proefschrift bestudeerden we welke in- en extrinsieke factoren het gehoor van ouderen beïnvloeden. Daarnaast bestudeerden we ook de relatie tussen presbycusis en de gezondheid van het brein. Het verwerken van geluid vindt namelijk niet alleen plaats in de cochlea, maar ook in het hogere auditieve systeem wat zich uitstrekt tot de temporale kwab in de hersenen. Verschillen in bovenstaande factoren zou de variatie in gehoor onder ouderen van dezelfde leeftijd kunnen verklaren.

Hoofdstuk 1 geeft een overzicht van de pathofysiologie, epidemiologie en eerdere literatuur aangaande presbycusis als ziekte met een multifactorieel karakter.

In **Hoofdstuk 2** bestudeerden we het gehoor van 3.315 deelnemers aan de Rotterdam Studie (een populatiestudie), door de toondrempels van hun toonaudiogram te analyseren. Deze vergeleken we met mogelijke risicofactoren voor presbycusis. De resultaten verschilden voor lage- en hoge tonen gehoorverlies, als mede voor mannen en vrouwen. Lage tonen gehoorverlies bij mannen was geassocieerd met hogere leeftijd en met een hogere systolische bloeddruk. Hoge tonen gehoorverlies bij mannen was geassocieerd met hogere leeftijd, een lager opleidingsniveau en roken. Bij vrouwen was lage tonen gehoorverlies geassocieerd met hogere leeftijd, een lager opleidingsniveau, een hoger BMI en roken. Matige alcohol consumptie was juist geassocieerd met een beter gehoor. Hoge tonen gehoorverlies bij vrouwen was tot slot geassocieerd met een hogere leeftijd, het hebben van diabetes mellitus, een hoger BMI en roken. Deze resultaten bevestigden de gedachte dat er mogelijk verschillende mechanismen betrokken zijn bij de etiologie van presbycusis. Hierop volgend werd het effect van bovenstaande risicofactoren op de progressie van presbycusis bestudeerd in **Hoofdstuk 3**. Presbycusis wordt progressief en irreversibel verondersteld. Aangezien het tempo waarmee het gehoor afneemt wel per persoon varieert, waren we geïnteresseerd wie er vatbaarder is voor een snelle achteruitgang en waarom. Van 675 deelnemers werden twee toonaudiogrammen en spraak-in-ruis testen in relatie tot de eerdere risicofactoren bestudeerd met een tussenliggende periode van circa 4 jaar. Echter, geen van de eerdere risicofactoren voor presbycusis had een significante invloed op de progressie van het gehoorverlies. Mogelijk is dit toe te schrijven aan de relatieve korte follow-up tijd. Opmerkelijk was wel dat een slechter gehoor tijdens de eerste meting was geassocieerd met een minder snelle progressie. Dit zou kunnen betekenen dat er een zogenaamd 'plafondeffect' bestaat, waarbij minder gehoor reserve resulteert in een langzamere afname.

In de voorafgaande twee hoofdstukken richtten we ons met name op cochleaire schade in relatie tot presbycusis. Er zijn echter steeds meer aanwijzingen dat ook veranderingen in het centraal auditieve systeem en in het brein een rol spelen bij presbycusis. Eerdere studies waren vaak van kleine omvang en er zijn amper gegevens op populatieniveau. In **Hoofdstuk 4** hebben we daarom de relatie tussen presbycusis en de gezondheid van het brein onderzocht onder 2.908 ouderen. Als kwalificatie van de gezondheid van het brein gebruikten we morfologische bepalingen zoals het breinvolume en grijze en witte stof volume. Dit werd bepaald middels een MRI-brein. We ontdekten dat presbycusis was geassocieerd met een kleiner volume van het brein. Dit bleek te worden veroorzaakt door een kleiner volume aan witte stof. Dit effect was zichtbaar in het hele brein en niet alleen in bijvoorbeeld de temporaal kwab. Het effect was het grootst bij gehoorverlies in de lage tonen. Om deze relatie verder te bestuderen, concentreerden we ons in **Hoofdstuk 5** op de microstructuur van deze witte stof. We onderzochten daarvoor de afzonderlijke witte stof banen met behulp van een diffusie-gewogen MRI. We analyseerden de relatie van presbycusis met de microstructuur van deze witte stof banen bij 2.562 ouderen. Een slechtere kwaliteit van de microstructuur, in het bijzonder in de rechter superieure longitudinale fasciculus en de rechter uncinata fasciculus (auditieve en taal gerelateerde banen) was geassocieerd met een slechter gehoor op zowel het toonaudiogram als bij de spraak-in-ruis test. De gevonden associaties waren onafhankelijk van leeftijd, cognitie en de eerder onderzochte risicofactoren. Het causale verband tussen deze associatie is tot op heden onbekend. Er bestaan een aantal hypothesen. Bij de '*central-component hypothesis*' wordt verondersteld dat veranderingen in het brein c.q. de gezondheid van het brein kunnen leiden tot perifeer gehoorverlies. Bij de tweede hypothese, de '*common-cause hypothesis*' wordt verondersteld dat een of meer gezamenlijke risicofactoren de afwijkingen in gehoor en brein veroorzaken. Bij de derde hypothese, de '*sensory-deprivation hypothesis*' wordt verondersteld dat de verminderde sensorische input bij gehoorverlies kan leiden tot reorganisatie van (bepaalde gebieden van) de hersenen.

Om deze laatste hypothese te toetsen, hebben we een studie uitgevoerd die staat beschreven in **Hoofdstuk 6**. We veronderstelden dat herstel van de sensorische input, bijvoorbeeld door het dragen van hoortoestellen, zou kunnen leiden tot betere gezondheid van het brein. We onderzochten daarvoor 479 ouderen met een gemiddeld gehoorverlies van 35 decibel of meer, waarbij de ene groep uit hoortoestellen-dragers bestond en de andere groep deze niet gebruikte. Opnieuw bestudeerden we de relatie tussen presbycusis en de gezondheid van het brein. Onze analyses toonden geen interactie-effect van hoortoestel gebruik. Mogelijk is er longitudinaal onderzoek nodig om bovenstaande hypothese verder te onderzoeken.

Tot slot bespreken we in **Hoofdstuk 7** onze belangrijkste bevindingen en reflecteren op de eerder benoemde hypothesen. Onze resultaten dragen bij aan het concept dat presbycusis een multifactoriële aandoening is en dat het een relatie heeft met de gezondheid van ons brein. Toekomstig onderzoek zou zich bij voorkeur moeten richten op longitudinale studies om de causale verbanden te verduidelijken en zo mogelijke preventieve effecten van een behandeling, zoals het tijdig gaan gebruiken van hoortoestellen, te identificeren.

CONCLUSIES VAN HET PROEFSCHRIFT

- Een van de belangrijkste bepalende factoren voor de mate van presbycusis is leeftijd.
- Er zijn ook verscheidene andere risicofactoren voor presbycusis (diabetes mellitus, hoge bloeddruk, BMI, de consumptie van alcohol en opleidingsniveau).
- Binnen een relatief korte tijd (in ieder geval 4 jaar follow-up) hebben deze risicofactoren geen invloed op de mate van progressie van presbycusis.
- Presbycusis is geassocieerd met een kleiner breinvolume, onafhankelijk van de leeftijd en cognitie van iemand.
- Dit effect wordt veroorzaakt door een kleiner witte stof volume en slechtere kwaliteit van de witte stofbanen daarin.