

DOMINANT ERFELIJKE PROGRESSIEVE
BINNENOORSLECHTHORENDHEID

DOMINANT ERFELIJKE PROGRESSIEVE BINNENOORSLECHTHORENDHEID

**een vervolgstudie bij een familie met autosomaal-dominant erfelijke
progressieve binnenoorslechthorendheid beginnend bij de hoge tonen**

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE
GENEESKUNDE
AAN DE ERASMUS UNIVERSITEIT ROTTERDAM
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
PROF. DR. J. SPERNA WEILAND
EN VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN.
DE OPENBARE VERDEDIGING ZAL PLAATSVINDEN OP
WOENSDAG 24 MAART DES NAMIDDAGS
TE 3.45 UUR

DOOR

WILLIBRORDUS STEPHANUS IGNATIUS MARIA VAN DEN WIJNGAART
geboren te Utrecht

1982

grafische verzorging:
davids decor alblasserdam

PROMOTOR : PROF. DR. E.H. HUIZING
CO-REFERENTEN : PROF. DR. IR. R. PLOMP
PROF. DR. M.F. NIERMEIJER

Aan Christine
Aan mijn ouders

INHOUD

INLEIDING	11
-----------------	----

HOOFDSTUK 1

LITERATUUROVERZICHT	13
1.1 Indeling van erfelijke doofheid en slechthorendheid	13
1.2 Dominant erfelijke progressieve binnenoorslechthorendheid	17

HOOFDSTUK 2

ONDERZOEKEN VAN 1962 EN 1968	23
2.1 Herkomst en woonplaats van de familie	23
2.2 Het onderzoek van 1962	23
2.3 Het onderzoek van 1968	28

EIGEN ONDERZOEK

HOOFDSTUK 3

ONDERZOEK VAN 1978	31
3.1 Inleiding	31
3.2 Onderzoeksmethode	31
3.2.1 Standaardanamnese	31
3.2.2 Routine keel-, neus- en oorheelkundig onderzoek	31
3.2.3 Toondrempelaudiogram	32
3.3 Onderzochte familieleden	33

HOOFDSTUK 4

METHODEN VAN ANALYSE VAN DE MEETRESULTATEN	35
4.1 Inleiding	35
4.2 Methode van de gemiddelden	35
4.2.1 Gemiddeld gehoorverlies	35
4.2.2 Gemiddeld hoge-tonenverlies en gemiddeld lage-tonenverlies	37
4.2.3 Conclusie	40

4.3 Methode van de principale-componentenanalyse	40
4.3.1 <i>Inleiding</i>	40
4.3.2 <i>Principale-componentenanalyse met varimax-rotatie</i>	40
4.3.2.1 <i>Procedure</i>	40
4.3.2.2 <i>Conclusie</i>	44
4.3.3 <i>Principale-componentenanalyse met oblique transformatie</i> ..	44
4.3.3.1 <i>Procedure</i>	44
4.3.3.2 <i>Conclusie</i>	46
4.4 Methode van curve fitting	46
4.4.1 <i>Inleiding</i>	46
4.4.2 <i>Procedure</i>	46
4.4.3 <i>Conclusie</i>	48

HOOFDSTUK 5

VERLOOP VAN DE SLECHTHORENDHEID	49
5.1 Inleiding	49
5.2 Indeling in audiogramtypen	49
5.3 Verloop van de audiogramtypen met de leeftijd	56
5.4 Het hoog-frequent plateau	59
5.5 Het laag-frequent plateau	61
5.6 De relatie tussen het laag-frequent plateau en het hoog-frequent plateau	63
5.7 De helling	65
5.8 Het laag-frequent knikpunt	69
5.9 Het hoog-frequent knikpunt	75
5.10 Fasen van de gehoorverslechtering	76

HOOFDSTUK 6

PROGRESSIE VAN DE SLECHTHORENDHEID BIJ DIVERSE SUBGROEPEN	79
6.1 Inleiding	79
6.2 De progressie bij de verschillende generaties	79
6.3 De progressie bij het rechter en linker oor	84
6.4 De progressie bij mannen en vrouwen	85
6.5 De progressie bij de verschillende familietakken	88
6.6 Conclusie	92

HOOFDSTUK 7

GENETISCHE BEVINDINGEN	93
7.1 Inleiding	93

7.2 Onderzoek en resultaat	94
7.2.1 <i>Dominantie</i>	94
7.2.2 <i>Geslachtsverdeling</i>	94
7.2.3 <i>Penetrantie en variatie in expressie</i>	95
7.2.4 <i>Beginleeftijd</i>	96
7.3 Discussie en genetisch advies	96
7.4 Appendix genetische bevindingen	99

HOOFDSTUK 8

BIOCHEMISCH ONDERZOEK	103
8.1 Inleiding	103
8.2 Metabolisme van leucine en isoleucine	103
8.3 Eigen onderzoek	104
8.3.1 <i>Procedure</i>	104
8.3.2 <i>Resultaten</i>	106
8.4 Discussie	107
 SAMENVATTING	 109
 SUMMARY	 113
 VERANTWOORDING	 117
 LITERATUUR	 119
 CURRICULUM VITAE	 124
 STAMBOOM	 129

Een leven zonder boeken is onleefbaar.

(Erasmus).

INLEIDING

Een vorm van dominant erfelijke progressieve binnenoorslechthorendheid voorkomend in een Nederlandse familie vormt het onderwerp van deze studie. De leden van deze familie zijn afkomstig van één der Zuid-Hollandse eilanden. In het bijzonder wordt het verloop van de gehoorverslechtering en het overervingspatroon bestudeerd.

De familie werd in 1962 voor de eerste maal onderzocht. De progressie en het degeneratiepatroon van de slechthorendheid alsmede de genetische aspecten werden in 1966 door Huizing, Van Bolhuis en Odenthal beschreven.

Het eerste vervolgonderzoek vond in 1968 plaats. De bevindingen van het voorafgaande onderzoek werden bevestigd.

Een tweede vervolgonderzoek werd in 1978 verricht. In deze dissertatie wordt getracht met behulp van statistische computeranalysemethoden een mathematische beschrijving van het verloop van de slechthorendheid te geven. Tevens worden verschillen in manifestatie bestudeerd bij verschillende generaties, tussen het rechter en linker oor, tussen mannen en vrouwen en bij de diverse familietakken. Daarnaast worden de genetische aspecten opnieuw geëvalueerd. Eveneens wordt een biochemisch onderzoek beschreven dat werd uitgevoerd om de eventuele aanwezigheid van een metabole stoornis aan te tonen.

LITERATUUROVERZICHT

1.1 Indeling van erfelijke doofheid en slechthorendheid

Erfelijke doofheid en slechthorendheid kunnen sterk verschillen in zowel oorzaak als verschijningsvorm.

Tot in de negentiende eeuw werd doofheid ingedeeld in een aangeboren en verworven vorm. In de periode 1880-1890 verschenen voor het eerst studies over aangeboren doofheid waarin de aandacht op erfelijke aspecten werd gevestigd (Hartmann, 1880; Politzer, 1882; Mygind, 1890; Uchermann, 1891).

Door Fay werd in 1898 een omvangrijk onderzoek gepubliceerd, waartoe hij geïnspireerd werd door Bell (1884) die bij oud-leerlingen van dovenscholen aanwijzingen vond voor een verhoogd aantal dove nakomelingen. Uit de statistische bewerking van gegevens van een schriftelijke enquête concludeerde Fay onder andere dat "a hereditary tendency towards deafness is a most important element in determining the production of deaf offspring".

Pathologisch-anatomische onderzoeken bij de mens (Mygind, 1884; Scheibe, 1895; Siebenmann, 1904) en bij verschillende diersoorten (Alexander en Kreidl, 1900 en 1901) leidden tot een grotere kennis van aangeboren doofheid. Siebenmann gaf een indeling van erfelijke doofheden in:

1. aplasie van het labrynt (type Michel);
2. degeneratie en metaplasie van het epitheel in de endolymfatische ruimte (typen Mondini, Scheibe, Siebenmann en Alexander).

De typen Mondini en Scheibe zouden bij erfelijke doofheid het meest frequent gevonden worden. Manasse (1906) wees in een histo-pathologische monografie op de gelijkenis tussen chronische progressieve labryntislechthorendheid die op latere leeftijd ontstaat en aangeboren slechthorendheid.

Door Bezold (1908) en Jaehne (1914) werd de aandacht gevestigd op de erfelijke invloed bij doofheid die zich later in het leven manifesteert.

Hammerschlag (1902) gebruikte als eerste de term "hereditär-degenerativen Taubheit". Om begripsverwarring te voorkomen wees hij de term aangeboren doofheid af en stelde congenitale doofheid voor die ontstond ten gevolge van een "fehlerhaften Keimanlage". Tevens gaf hij een nieuwe classificatie op etiologische gronden:

1. doofheid door locale oorzaken die altijd verworven is;
2. constitutionele doofstomheid die zowel verworven als congenitaal kan zijn.

De constitutionele doofstomheid werd onderverdeeld in een endemische vorm (kretinistische doofstomheid) en een sporadische vorm (hereditair-degeneratieve doofheid).

Bauer, geneticus en Stein, oorarts (1918, 1926) introduceerden het begrip abiotrofie dat uit de neurologie afkomstig is. Met deze term werd een later in het leven opgetreden doofheid aangeduid die ten gevolge van "constitutionele levenszwakte" ontstaat. Daarnaast gebruikten zij termen als "Aufbrauchkrankheit" en "Organminderwertigkeit" voor de erfelijke progressieve slechthorendheid.

In 1932 stelde Hammerschlag een samenvoeging voor van constitutionele doofstomheid, progressieve labyrinslechthorendheid, vroegtijdige presbycusis en otosclerose daar het volgens hem slechts om een gradueel verschil gaat. Hij noemde deze genetisch-nosologische eenheid heredopathia acustica, welke als een multiple allelie overerft. Deze "erbbiologische" studies hebben echter nimmer aansluiting gevonden bij de histo-pathologische bevindingen.

Steurer (1922) maakte op histo-pathologische gronden een indeling in:

1. misvormingen (ontwikkelingsstoornissen) van het gehoororgaan;
 2. regressieve afwijkingen ten gevolge van ontsteking of van degeneratie.
- Deze indeling werd tot in de jaren vijftig algemeen geaccepteerd.

Door Albrecht (1923, 1931) werd op grond van eigen klinisch onderzoek een classificatie voorgesteld in:

1. constitutionele sporadische doofstomheid, die recessief overerft;
2. hereditaire labyrinslechthorendheid, die dominant overerft en een progressief verloop vertoont;
3. otosclerose, die zowel dominant als recessief overerft.

Hiermee wees hij het begrip heredopathia acustica af.

Alexander (1927) vestigde in navolging van Politzer (1901) de aandacht op progressieve binnenoorslechthorendheid die op jeugdige leeftijd ontstaat en snel tot doofheid leidt. Naast deze vorm van congenitale doofheid onderscheidde hij tevens de heredodegeneratieve doofheid.

Fischer (1933) maakte een genetische indeling in erfelijke en verworven doofstomheid waarbij de eerste groep onderverdeeld werd in enkelvoudige doofheid die voornamelijk recessief overerft en doofheid die in combinatie met andere, met name neurologische afwijkingen, voorkomt.

Door Goodhill (1952) werd voorgesteld de heredodegeneratieve doofheid in te delen in:

1. de infantiele vorm die ontstaat in de eerste of tweede decade;
2. de volwassen vorm die in de tweede of derde decade optreedt.

Een modificatie van de classificatie van Albrecht werd door Johnsen (1952) voorgesteld. Hij onderscheidde:

1. erfelijke perceptieslechthoresheden die recessief overerven en niet progressief zijn;
2. erfelijke perceptieslechthoresheden die dominant overerven en een progressief verloop hebben.

Door Ersner en Saltzmann (1941) werd evenwel één familie onderzocht met een geslachtsgebonden overervingspatroon, door Ford (1952) werd een recessief-erfelijke progressieve binnenoorslechthorendheid beschreven.

Naar de mening van Cawthorne en Hinchcliffe (1957) dienen de volgende zes aspecten bij "pure heredo-degenerative nerve deafness" beschouwd te worden:

1. de beginleeftijd;
2. de mate van het gehoorverlies;
3. de eventuele stilstand van de progressie;
4. het overervingspatroon;
5. de aanwezigheid van andere symptomen zoals tinnitus;
6. het audiometrisch beeld.

Tevens gaven zij een indeling van de "familial perceptive deafnesses" die gebaseerd was op het werk van Steurer.

Zij onderscheidden:

1. aplasieën, welke congenitaal en niet progressief zijn;
2. abiotrofieën (heredodegeneratieve perceptiedoofheid) welke verworven en progressief zijn.

Deze groep werd onderverdeeld in:

- a. enkelvoudig gehoorverlies (dominant, recessief of geslachtsgebonden overervend);
- b. gehoorverlies in combinatie met andere aandoeningen;
3. doofheid ten gevolge van bloedgroep-antagonismen;
4. doofheid ten gevolge van familiale neurofibromatose.

In de jaren 1950-1970 verschenen diverse publicaties over enkelvoudige dominant erfelijke slechthorendheid waarbij bepaalde frequentiegebieden in het bijzonder aangedaan zijn:

1. erfelijke slechthorendheid beginnend bij de hoge frequenties (Stephens en Dolowitz, 1949; Johnsen, 1952; Huizing e.a., 1966; Teig, 1968; Lenzi, 1969);
2. erfelijke slechthorendheid beginnend bij de middenfrequenties (Mårtensson, 1960; Williams en Roblee, 1962);
3. erfelijke slechthorendheid beginnend bij de lage frequenties (VanderBilt University Hereditary Deafness Study Group, 1968).

Unilaterale erfelijke slechthorendheid werd door Everberg (1960) beschreven.

In 1965 werd door Kluyskens en Geldof de volgende classificatie voorgesteld:

1. zuivere vormen van erfelijke doofheid;
 - a. zuiver recessief erfelijke doofheid (sporadisch erfelijke doofheid);
 - b. dominant erfelijke doofheden onderverdeeld in de infantiele vorm en de volwassen vorm;
 - c. unilaterale erfelijke doofheid;
 - d. X-chromosomale doofheid;
2. erfelijke aandoeningen waarbij doofheid kan voorkomen; aandoeningen van het centrale zenuwstelsel, beenderziekten, oog- en nierafwijkingen, endocriene en metabole stoornissen, huidaandoeningen en chromosomale afwijkingen.

Deze indeling sluit aan bij die van Precerutti (1968).

Tot in het begin van de jaren zestig werden voornamelijk klinische classificaties gebruikt. In de recentere literatuur staan echter vooral genetisch-etologische indelingsprincipes zoals die op basis van genmutaties, syndromale en chromosomale afwijkingen op de voorgrond.

Fraser (1964, 1971, 1976) wees op twee aspecten die het onderzoek naar erfelijke doofheid bemoeilijken. Ten eerste de genetische heterogeniteit (verschillende genen die eenzelfde effect kunnen bewerkstelligen) die door de genetische statistische studies van onder andere Stevenson en Cheeseman (1956) werd benadrukt. Ten tweede het bestaan van pleiotropie (de eigenschap dat een genmutatie tot verschillende aandoeningen kan leiden). Hij stelde de volgende indeling voor:

1. doofheid die volgens de wetten van Mendel overerft (autosomaal-dominant, autosomaal-recessief en geslachtsgebonden);
2. syndromen waarbij doofheid voorkomt en die niet overerven volgens de wetten van Mendel;
3. slechthorendheid bij chromosomale afwijkingen.

Door Nance en McConnell (1974) werd een indeling voorgesteld in:

1. erfelijke geleidingslechthorendheid;
 - a. autosomaal-dominant overervend;
 - b. autosomaal-recessief overervend;
 - c. sex-gebonden overervend;
2. erfelijke binnenoorslechthorendheid;
 - a. autosomaal-dominant overervend, onderverdeeld naar karakteristiek audiogrampatroon;
laag-frequent gehoorverlies;
midden-frequent gehoorverlies;
hoog-frequent gehoorverlies;
 - b. autosomaal-recessief overervend;
 - c. sex-gebonden overervend.

Konigsmark (1969, 1972) bereikte aan de hand van de volgende criteria een betere classificatie:

1. het type slechthorendheid;
 - a. perceptieve slechthorendheid;
 - b. geleidingslechthorendheid;
2. de beginleeftijd;
3. de ernst van de slechthorendheid;
4. het overervingspatroon;
5. het audiometrisch beeld;
6. de aanwezigheid van andere afwijkingen.

Door Konigsmark en Gorlin (1976) werd in het boek "Genetic and Metabolic Deafness" een analyse van de indelingsproblematiek van erfelijke doofheid gegeven. Door hen werd onderscheid gemaakt tussen erfelijke doofheid als enige afwijking (niet-syndromale doofheid) en erfelijke doofheid die geassocieerd is met andere

afwijkingen (syndromale doofheid). Deze andere afwijkingen betreffen de uitwendige gehoorgang, oog-, spier-, bot-, huid- en nierafwijkingen, ziekten van het centrale zenuwstelsel en metabole stoornissen.

Huizing (1980) stelde een modificatie voor waarbij een toenemend inzicht in de heterogeniteit van oorzaken naar voren komt. Hij hanteerde de volgende criteria:

1. het al dan niet aanwezig zijn van andere stoornissen;
2. de plaats van de afwijking;
 - a. het geleidingssysteem;
 - b. het binnenoor;
 - c. het neurale deel van het auditieve systeem;
3. de aard van de afwijking;
 - a. aplasie of dysplasie;
 - b. degeneratie;
4. het overervingspatroon;
5. de beginleeftijd;
6. het audiometrisch beeld;
7. de mate van gehoorverslechtering.

Met behulp van deze criteria kwam hij tot de volgende indeling van de erfelijke perceptiedoofheid:

1. geïsoleerd voorkomende perceptiedoofheid;
 - a. congenitaal (dominant, recessief of geslachtsgebonden overervend);
 - b. degeneratief (dominant progressief hoge-, midden- en lage-tonenverlies, recessief en geslachtsgebonden perceptieslechthorendheid);
2. perceptiedoofheid in combinatie met andere afwijkingen, zoals van de uitwendige gehoorgang, oog-, huid-, skelet-, nierafwijkingen, aandoeningen van het centrale zenuwstelsel, metabole en endocriene stoornissen en chromosoomafwijkingen.

Bij de oude indelingen van erfelijke doofheid en slechthorendheid werd voornamelijk aandacht besteed aan doofheid als geïsoleerde afwijking. Pas in de laatste decennia werd getracht tot een betere classificatie te komen door enerzijds erfelijke doofheid en slechthorendheid als geïsoleerd voorkomende afwijking te onderscheiden (met alle verschillende verschijningsvormen en overervingspatronen) en anderzijds erfelijke doofheid en slechthorendheid in te delen als onderdeel van een groter syndroom waarbij verschijnselen in andere orgaansystemen op de voorgrond kunnen staan. Dit maakt de analyse van erfelijke doofheid en slechthorendheid ingewikkelder omdat moet worden nagegaan of het een geïsoleerde dan wel syndromale doofheid of slechthorendheid betreft. Voor de praktijk lijken de criteria van Konigsmark en Gorlin goed bruikbaar.

1.2 Dominant erfelijke progressieve binnenoorslechthorendheid

In de oudste studies werd aanvankelijk progressieve binnenoorslechthorendheid beschouwd als een aandoening die op latere leeftijd ontstaat. Politzer (1901)

wees erop dat deze slechthorendheid ook op jeugdige leeftijd kan optreden en snel tot ernstige slechthorendheid kan leiden.

Albrecht (1923) deed als eerste een uitgebreide studie over hereditaire labyrinslechthorendheid. Hij onderzocht tien families waarbij de aandoening in twee of meer generaties voorkwam. Het onderzoek omvatte een anamnese, otoscopie, fluisterspraak en stemvorkproeven. Er werd bij een vergevorderde slechthorendheid een toenemend gehoorverlies bij de hoge tonen gevonden; geen van de patiënten was totaal doof. De leeftijd waarop de slechthorendheid manifest werd varieerde sterk.

Mayer (1921), Nager (1925) en Albrecht (1933) vonden als pathologisch-anatomische afwijking een misvorming van de benige cochlea, van het zenuw- en bindweefsel en verschillende graden van ectasie in het vliezig labyrint terwijl het orgaan van Corti ontbrak.

De zenuwarts Popow (1935) beschreef een familie met hereditaire doofheid die dominant overerfde. De gehoorvermindering, die vanaf het tiende jaar ontstond, was geleidelijk progressief. Als oorzaak vermeldde hij atrofie van de nervus cochlearis.

Door Schneider (1937) werd een familie bestaande uit 38 leden in vijf generaties met hereditaire binnenoorslechthorendheid beschreven waarbij eveneens een dominant overervingspatroon bleek. Vanaf het twintigste jaar trad een gehoorverslechtering op; daarna werden perioden van snel toenemende progressie afgewisseld door perioden van stilstand.

Stephens en Dolowitz (1949) publiceerden een audiometrische studie van een grote Mormoonse familie bestaande uit zes generaties met hereditaire perceptiedoofheid. De slechthorendheid trad in de tweede decade op en betrof aanvankelijk alleen de hoge tonen. Daarna schreed het gehoorverlies geleidelijk voort over alle frequenties. Na de vijfde decade trad slechts een geringe progressie op. Er werden geen patiënten met subtotale doofheid gevonden. De overerving was dominant met een volledige penetrantie. Op grond van de audiometrische bevindingen werd een verband gelegd tussen deze vorm van slechthorendheid en vroegtijdige presbycusis. In een vervolgstudie in 1961 werden de conclusies van het eerste onderzoek bevestigd. Er werden toen ook kinderen tussen zes en tien jaar met een hoge-tonenverlies gevonden. Uit beide studies bleek dat er een grote variatie in de beginleeftijd bestond. Zij stelden vast dat er geen recruitment was terwijl met de toonvervaltest negatieve resultaten werden verkregen.

Johnsen (1952) beschreef zeven families met kinderen met een hoge-tonen-perceptiedoofheid; in slechts één familie werd een dominante overerving aangetroffen. De slechthorendheid, die pas in de jeugd werd opgemerkt liet een progressief verloop zien. De overerving in de andere families was recessief. In een uitgebreidere studie in 1954 vermeldde hij een zevental families met een dominante perceptieslechthorendheid die eveneens progressief was en een grote penetrantie vertoonde.

Cawthorne en Hinchcliffe (1957) onderzochten 18 patiënten met een "pure heredo-degenerative nerve deafness". Bij zeven patiënten werd een dominant

overervingspatroon gevonden, bij de overigen was dit recessief. Bij de dominante vorm varieerde de leeftijd waarop de slechthorendheid begon tussen de eerste en derde decade. De audiogrammen lieten in het merendeel van de gevallen een aflopende curve zien naar de hoge frequenties.

De door Huizing, Van Bolhuis en Odenthal (1966, 1972) bestudeerde familie wordt in hoofdstuk 2 beschreven.

Teig (1968) onderzocht 25 patiënten met een progressieve hereditaire perceptiedoofheid in een Noorse familie. Van 11 patiënten waren gegevens beschikbaar van voorafgaande metingen; de tussenliggende periode varieerde echter van 3 tot 15 jaar. De overerving was autosomaal-dominant met volledige penetrantie. De audiometrische resultaten waren vergelijkbaar met die, vermeld in de studies van Huizing en medewerkers. Het gehoorverlies bij de hoge tonen begon vóór het zevende jaar en ontwikkelde zich geleidelijk tot 60 dB; daarna ontstond het lage-tonenverlies. Teig vermeldde evenwel dat het tijdsinterval tussen de verschillende metingen geen betrouwbare uitspraak toelaat met betrekking tot de periode van stilstand in de progressie zoals door Huizing e.a. beschreven werd. Bij alle onderzochte patiënten werd recruitment gevonden. De toonvervaltest was normaal; in enkele gevallen werd bij een verlies van meer dan 50 dB een pathologische waarde gevonden. Hij veronderstelde dat er sprake is van een degeneratieve lesie van de cochlea.

Precerutti (1968) beschreef twee families met een enkelvoudige dominante perceptiedoofheid. In de ene familie komt de infantiele vorm voor met een beginleeftijd in de kinderjaren; in de andere familie wordt de volwassen vorm gezien, beginnend rond het vijfendertigste tot veertigste jaar. De audiogrammen lieten in het algemeen vrij vlakke curves zien.

Door Lenzi (1969) werd een studie verricht bij een familie van 76 personen waarin in vijf generaties 29 leden een dominant erfelijke doofheid hadden. Hij onderscheidde drie fasen: in de eerste fase treedt een gehoorverlies bij de hoge frequenties op, deze wordt voornamelijk in de eerste decade gezien; in de tweede fase wordt rond het twintigste tot vijfentwintigste jaar een relatieve stilstand van de progressie gevonden, het audiogram laat een steile helling zien bij de middenfrequenties; de derde fase, beginnend in de derde of vierde decade wordt gekenmerkt door een snelle progressie van voornamelijk het lage-tonenverlies. Bij 82% van de patiënten werd recruitment gevonden, de toonvervaltest was normaal. Röntgenologisch werd bij een viertal patiënten een anomalie van het benige labrynt gevonden; dit werd geduid als een overgangsvorm tussen type Scheibe en Mondini.

Rapport en Ruben (1974) beschreven een familie van 56 leden met een dominant erfelijke perceptieslechthorendheid die een sterke variatie in genexpressie toonde, zowel wat betreft de beginleeftijd als de ernst van de slechthorendheid. De gehoorvermindering begint met een hoge-tonenverlies en neemt geleidelijk bij alle frequenties toe.

Door Nance en Sweeney (1975) werd bij twee families een perceptieslechthorendheid aangetroffen, die op jeugdige leeftijd begon en tot een ernstig

gehoorverlies in de adolescentie leidde. Er werd een grote variatie in expressie gevonden; er was een autosomaal-dominant overervingspatroon.

Suga en medewerkers (1976) bestudeerden een drietal families; in twee families werd een autosomaal-dominante overerving met verminderde penetrantie gevonden. De andere toonde een recessief overervingspatroon.

Tenslotte beschreef Farrar (1978) een familie bestaande uit 76 leden in vijf generaties waarvan 16 een dominant hereditaire perceptieslechthorendheid hadden. Het gehoorverlies dat symmetrisch was begon bij de hoge frequenties en breidde zich later uit tot de lage tonen. Er werd geen recruitment en geen toonverval gevonden.

Er zijn enkele pathologisch-anatomische studies van deze vorm van slechthorendheid. Vermeld moet worden dat het niet altijd duidelijk is of het in deze publicaties gaat om dominant erfelijke progressieve binnenoorslechthorendheid beginnend bij de hoge tonen.

Paparella en medewerkers (1969) beschreven twee patiënten met erfelijke progressieve perceptieslechthorendheid. In de rotsbeenderen vonden zij een verlies van haarcellen en ganglioncellen in de basale winding en een degeneratie van de stria vascularis.

Schuknecht (1967 en 1974) vermeldde dat bij de geïsoleerd voorkomende hereditaire progressieve perceptieslechthorendheid zowel sprake is van een degeneratie van het orgaan van Corti in de basale windingen als van een degeneratie van de stria vascularis.

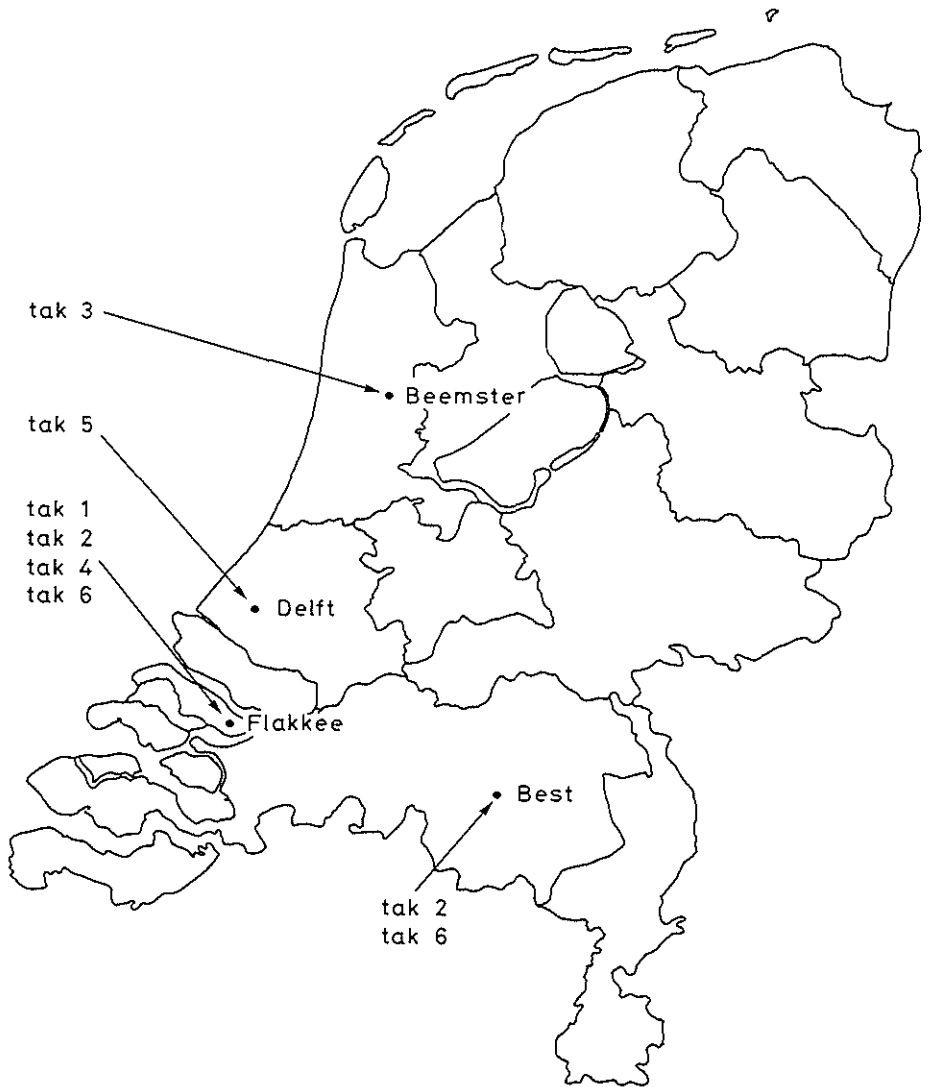
Door Rapoport en Ruben (1974) werd bij één van de patiënten uit hun studie een ernstige atrofie van het ganglion spirale gevonden in de onderste winding met een minimaal haarcelverlies en een cysteuze verandering van de stria vascularis.

Suga en medewerkers (1976) beschreven dat er bij één van de patiënten met dominant erfelijke progressieve hereditaire perceptieslechthorendheid sprake was van een degeneratie van zowel het orgaan van Corti als het ganglion spirale in de onderste windingen. Tevens toonden de bovenste windingen een cysteuze verandering van de stria vascularis.

Uit het literatuuroverzicht van de dominant erfelijke progressieve binnenoorslechthorendheid beginnend bij de hoge tonen blijkt dat de verschijningsvorm sterk kan wisselen. Een onderzoek naar de progressie van de slechthorendheid bij dezelfde aangedane personen uit eenzelfde familie over een langere periode is zelden beschreven. Alleen bij de door Stephens en Dolowitz onderzochte familie vond na 12 jaar een vervolgonderzoek plaats. De in deze dissertatie te beschrijven studie betreft in totaal drie onderzoeken over een periode van 16 jaar; om de progressie van de slechthorendheid vast te stellen werd voor de eerste maal gebruik gemaakt van statistische computeranalysemethoden.

Uit de literatuur wordt overigens de genetische heterogeniteit duidelijk van erfelijke progressieve binnenoorslechthorendheid beginnend bij de hoge tonen daar bij een aantal families een ander overervingspatroon wordt aangetroffen (Johnsen; Cawthorne en Hinchcliffe).

De problemen bij het onderzoek en de classificatie van deze slechthorendheid betreffen grotendeels het ontbreken van pathologisch-anatomische studies.



Figuur 2.1 Woonplaatsen van de diverse takken van de onderzochte familie.

HOOFDSTUK 2

ONDERZOEKEN VAN 1962 EN 1968

2.1 Herkomst en woonplaats van de familie

De onderzochte familie is oorspronkelijk afkomstig uit de Betuwe. Zij werkte in de landbouw. In het midden van de achttiende eeuw vestigde zij zich met enkele families uit Brabant op Goeree-Overflakkee. Enkelen trokken in het begin van de twintigste eeuw naar Delft. Later, in de jaren dertig toen op de Zuid-Hollandse eilanden een toenemende werkeloosheid ontstond, verhuisden enkele leden naar het Noord-Brabantse Best en naar de Beemster in Noord-Holland. In Best bood de schoenindustrie werk, in de Beemster was het de landbouw die hen werkgelegenheid verschafte.

Thans wonen de leden van de familie nog grotendeels op Flakkee, in Delft, Best en in de Beemster. Slechts een klein aantal van hen heeft zich verspreid over Nederland.

2.2 Het onderzoek van 1962

De familie werd in 1961 en 1962 door Huizing en medewerkers voor het eerst bestudeerd. De grote omvang alsmede het feit dat nog weinig onderzoek was verricht op het gebied van erfelijke progressieve binnenoorslechthorendheid vormde de aanleiding deze familie aan een uitgebreid onderzoek te onderwerpen. Dit onderzoek werd uitgevoerd door de Keel-, Neus- en Oorheelkundige Kliniek van de Rijksuniversiteit te Leiden en bestond uit:

1. het afnemen van een standaardanamnese;
2. inspectie van het trommelvlies;
3. het maken van een continu-audiogram volgens Van Dishoeck met behulp van een Peekel audiometer type D 4.

In geval van slechthorendheid werd tevens spraakaudiometrie verricht. Bij een aantal individuen werd bovendien onderzoek naar de aanwezigheid van recruitment en toonverval uitgevoerd.

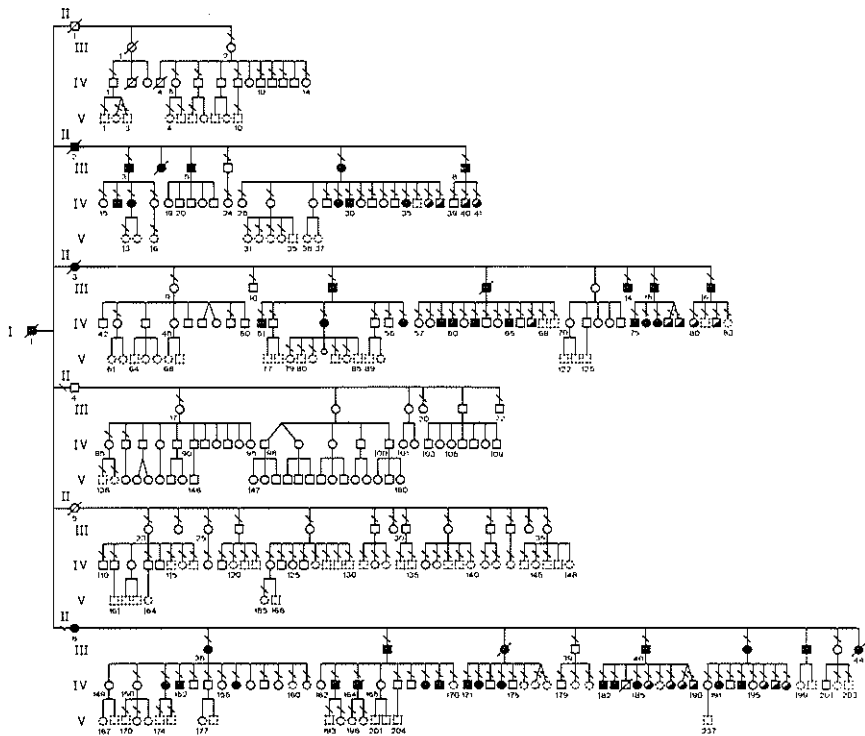
Het onderzoek geschiedde in de woonplaatsen van de verschillende familieleden. Daar de onderzoekruimten niet vrij waren van omgevingslawaai werd bij (sub)normaalhorenden veelal een drempelverhoging van 10-20 dB in de lage frequenties gevonden. Dit verlies is voor de interpretatie van de meetgegevens van ondergeschikt belang.

In 1962 bestond de onderzochte familie uit 338 nakomelingen in vier generaties van één slechthorende man. Van de 339 opgespoorde familieleden konden 207 individuen audiometrisch onderzocht worden. Van 132 personen werden uitsluitend anamnestiche gegevens verkregen; enerzijds omdat een betrouwbare drempelbepaling onmogelijk was vanwege te jonge leeftijd, anderzijds omdat een aantal leden reeds was overleden dan wel geëmigreerd of om andere reden onbereikbaar was. Anamnestiche kon worden vastgesteld dat in de aangetrouwde familie geen erfelijke slechthorendheid voorkwam. Huwelijken tussen bloedverwanten hadden niet plaatsgevonden.

De stamboom, opgesteld na het onderzoek van 1962, is weergegeven in figuur 2.2.

De slechthorendheid blijkt alleen voor te komen in de tweede, derde en zesde tak waarvan de stamhouders aangedaan zijn (II 2, II 3 en II 6). In de eerste, vierde en vijfde tak is de aandoening niet aanwezig.

Het aantal aangedane en niet aangedane familieleden zoals gevonden bij het onderzoek van 1962 is in tabel 2.1 weergegeven.



Figuur 2.2 Stamboom van de onderzochte familie opgesteld na het onderzoek van 1962 (gemodificeerd). Voor de gebruikte symbolen wordt verwezen naar pagina 128.

Tabel 2.1 Aantal aangedane en niet aangedane familieleden in de tweede, derde en zesde tak in het onderzoek van 1962.

ONDERZOEK 1962			
	aangedaan	niet aangedaan	totaal
totaal aantal familieleden	66	131	197
aantal onderzochte familieleden	58	76	134

Er bleken 66 personen slechthorend. Bij 58 van hen kon toondrempelaudiometrie worden verricht. Zes familieleden waren overleden, twee bleken onbereikbaar.

Uit de stamboom (figuur 2.2) blijkt dat uitsluitend personen die zelf aan de aandoening lijden slechthorende nakomelingen hebben gekregen. Alle kinderen van goedhorenden hebben een normaal gehoor.

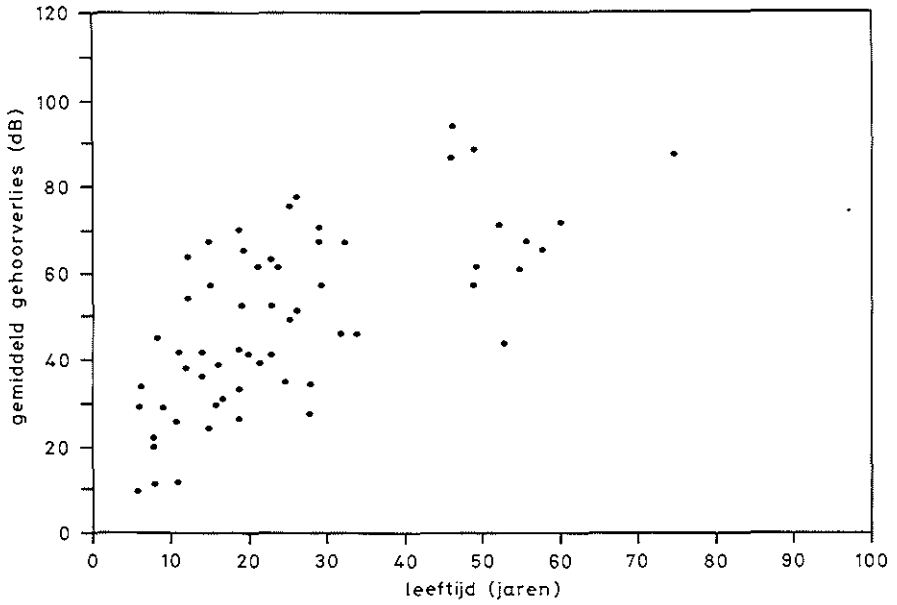
Van de kinderen van slechthorende ouders bleek ongeveer de helft de aandoening overgeërfd te hebben. Er lijkt dus sprake te zijn van een autosomaal-dominante overerving met volledige penetrantie van het gen. Er bleek geen geslachtsgebondenheid aanwezig aangezien aangedane mannen de aandoening aan hun zoons kunnen overdragen. Tevens is het aantal aangedane mannen niet sterk verschillend van het aantal aangedane vrouwen.

In de zesde tak werd bij een vijftal personen een congenitale pendelnystagmus gevonden die niet geassocieerd bleek te zijn met deze erfelijke binnenoorslechthorendheid. Andere erfelijke afwijkingen werden niet aangetroffen.

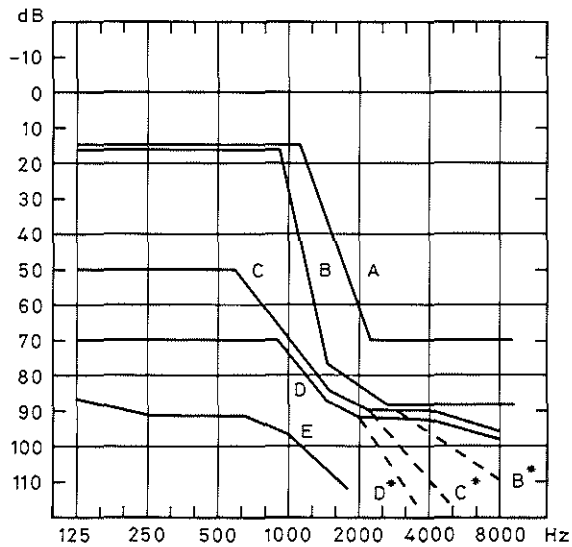
Bij het gehooronderzoek werd bij alle aangedane familieleden een tweezijdig, vrijwel symmetrisch perceptieverlies gevonden met het grootste verlies bij de hoge frequenties. De grootte van het verlies en de vorm van het audiogram lieten een duidelijke samenhang met de leeftijd zien.

In figuur 2.3 is de relatie tussen de mate van de slechthorendheid (gegeven als het gemiddeld gehoorverlies bij 500, 1000 en 2000 Hz) en de leeftijd voor 58 onderzochte slechthorende familieleden weergegeven. Hieruit blijkt dat het gehoorverlies in de eerste drie decaden snel voortschrijdt. Omstreeks het vijfentwintigste jaar wanneer het gemiddelde verlies 60-70 dB bedraagt komt de progressie tot een relatieve stilstand.

Volgens de onderzoekers is er een constant degeneratiepatroon waarin duidelijk een aantal stadia zijn te onderkennen. Deze stadia zijn in figuur 2.4 weergegeven. Op jeugdige leeftijd is er sprake van een geleidelijk toenemend hoge-tonenverlies, eerst tot 60 dB (curve A) en later tot 80 dB (curve B), waarbij het gehoor voor de lage tonen intact blijft. Tijdens de progressie van dit hoge-tonenverlies daalt de afsnijfrequentie (de frequentie waarbij een knik in de curve van het audiogram optreedt) geleidelijk tot 1000 Hz. De overgang van het normale gebied naar het



Figuur 2.3 Relatie tussen de mate van de slechthorendheid (gegeven als het gemiddeld gehoorverlies bij 500, 1000 en 2000 Hz) en de leeftijd voor de 58 onderzochte slechthorende familieleden naar Huizing e.a., 1966 (gemodificeerd).



Figuur 2.4 Degeneratiestadia van het gehoorverlies naar Huizing e.a., 1966 (gemodificeerd).

aangedane gedeelte van de toonschaal is abrupt; de steilheid van de helling bedraagt 70-80 dB per octaaf (curven A en B). Pas later ontstaat een gehoorverlies in het laag-frequent gebied terwijl het hoge-tonenverlies ongeveer 80 dB blijft (curve C). In het stadium dat op circa het dertigste jaar wordt bereikt toont het audiogram een vrij vlakke curve met een verlies van 60 dB voor de lage en van 80-100 dB voor de hoge frequenties (curve D). Op latere leeftijd neemt het verlies over het gehele frequentiegebied toe (curve E).

In tabel 2.2 is het voorkomen van de diverse degeneratiestadia weergegeven; het betreft 55 patiënten.

Tabel 2.2 Voorkomen van de diverse degeneratiestadia in het onderzoek van 1962.

		aangedane oren
stadium	A, B, C, D, E	51
tussenstadium	O - A, A - B, B - C, C - D	31
ander type	B*, C*, D*	25
totaal		107

Zoals blijkt werd bij 51 aangedane oren één van de stadia A tot en met E gevonden; bij 31 werd een tussenstadium (stadium O-A, A-B, B-C en C-D) aangetroffen. Vijfentwintig oren toonden een ander type audiogramcurve met een geleidelijke afname boven 2000 Hz (curven B*, C* en D*). Bij zeven patiënten werd het audiogram van het ene oor in een ander stadium ingedeeld dan dat van het andere oor. Drie patiënten hadden een audiogramcurve die in geen van de stadia was onder te brengen.

De audiometrische curven laten twee bijzonderheden zien:

1. de scherpe knik tussen 1000 Hz en 2000 Hz (curven A en B);
2. het sprongsgewijze verloop van het perceptieverlies. Aanvankelijk betreft het verlies alleen de hoge frequenties tot ongeveer 60 dB, later toenemend tot 80 dB; pas daarna ontstaat er een verlies bij de lage frequenties.

Het degeneratieproces zoals dit in deze familie was aangetroffen werd als volgt verklaard:

1. aanvankelijk degeneratie van het systeem der buitenste haarcellen in het hoge-tonengebied (curve A);
2. hieropvolgend degeneratie van het systeem der binnenste haarcellen in het hoge-tonengebied (curve B);
3. vervolgens het te gronde gaan van het systeem van de buitenste haarcellen van het lage-tonengebied (curve C);

4. tenslotte uitval van het systeem van de binnenste haarcellen in het lage-tonengebied (curve D).

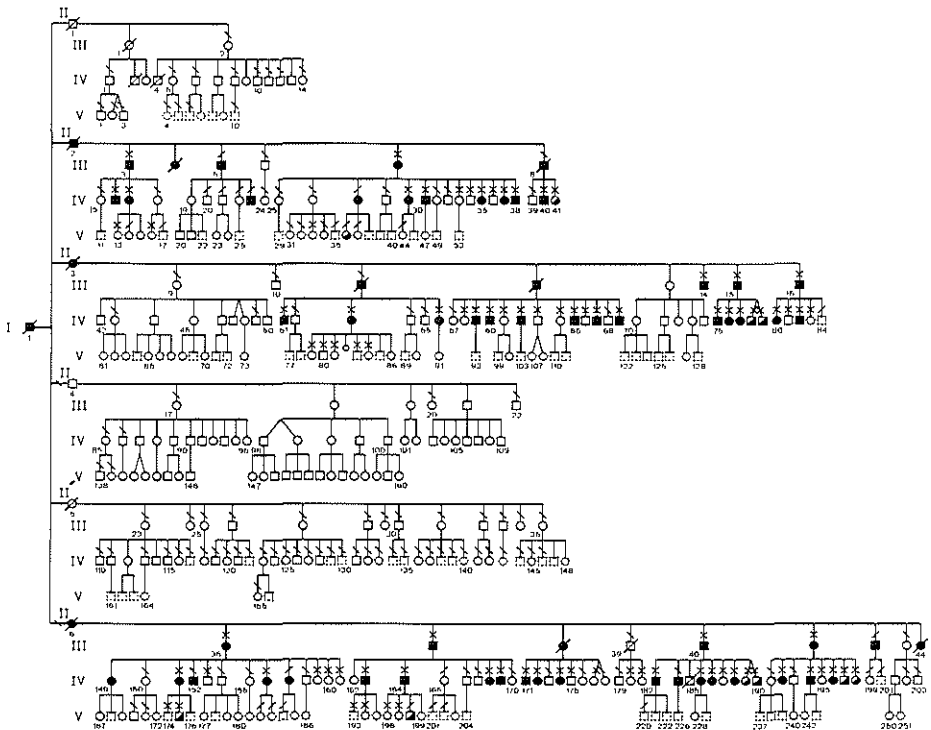
Bij een aantal aangedane personen werd nagegaan of de slechthorendheid met recruitment gepaard gaat. Hiertoe werd de monaurale maskeringsmethode (Huizing sr., 1942) gebruikt. Tevens werden SISI-scores (Jerger e.a., 1959) bepaald. De uitkomsten van beide testen wezen op de aanwezigheid van recruitment, dus op het bestaan van een cochleaire lesie. Bij enkele slechthorenden werd de toonvervaltest uitgevoerd. Met uitzondering van één geval van dubieus toonverval werden geen afwijkende uitkomsten gevonden.

2.3 Het onderzoek van 1968

Zes jaar na het eerste onderzoek werden de familieleden die in 1962 aangedaan bleken opnieuw door Huizing en medewerkers onderzocht. Tevens werden alle kinderen beneden het achttiende jaar in de tweede, derde en zesde tak opnieuw geaudiometreerd.

Het onderzoek werd wederom met een Peekel audiometer type D 4 verricht. Tevens werden SISI-scores bij verschillende frequenties bepaald.

De stamboom, opgesteld na het onderzoek van 1968, is weergegeven in figuur 2.5.



Figuur 2.5 Stamboom van de onderzochte familie opgesteld na het onderzoek van 1968 (gemodificeerd). Voor de gebruikte symbolen wordt verwezen naar pagina 128.

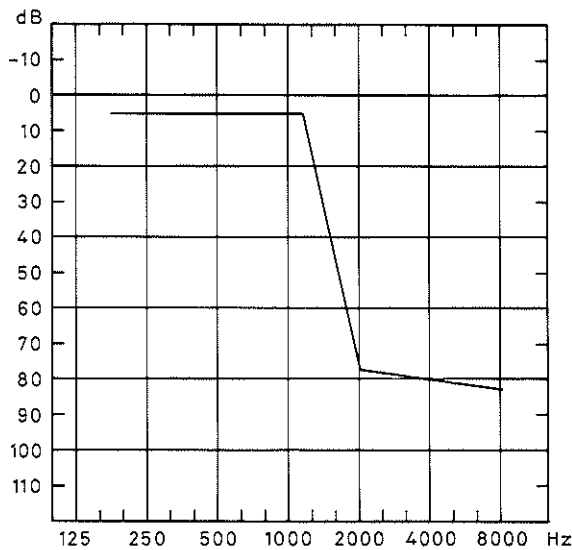
Tabel 2.3 Aantal aangedane en niet aangedane familieleden in de tweede, derde en zesde tak in het onderzoek van 1968.

ONDERZOEK 1968			
	aangedaan	niet aangedaan	totaal
totaal aantal familieleden	74	189	263
aantal onderzochte familieleden	62	51	113

Het totale aantal familieleden in de aangedane takken was toegenomen van 197 (tabel 2.1) tot 263 (tabel 2.3).

Het aantal aangedane familieleden was toegenomen van 66 (tabel 2.1) tot 74 (tabel 2.3). Van de acht nieuw ontdekte slechthorenden waren vijf patiënten in het voorafgaande onderzoek niet gemeten; één patiënt is na 1962 geboren. De overige twee personen hadden in het onderzoek van 1962 nog een normaal gehoor.

De progressie van de slechthorendheid, zoals gevonden in 1962, werd bevestigd.



Figuur 2.6 Audiometrische Z-curve naar Huizing e.a., 1972.

Een duidelijke gehoorverslechtering gedurende de zes tussenliggende jaren werd voornamelijk gevonden bij de aangedane familieleden onder de twintig jaar.

Het degeneratiepatroon zoals weergegeven in figuur 2.4 werd opnieuw aangetroffen. Het degeneratiestadium B, de meest karakteristieke curve met een (sub)normaal gehoor tot 1000 Hz, een scherpe val van 80 dB per octaaf tussen 1000 Hz en 2000 Hz en een vlak verlies van ongeveer 80 dB boven 2000 Hz werd "Z-curve" (figuur 2.6) genoemd. Deze curve blijkt kenmerkend voor deze familie, hoewel niet voor erfelijke progressieve binnenoorlethorendheid in het algemeen. Dergelijke audiogrammen worden ook aangetroffen bij toxische en infectieuze cochleaire lesies.

Bij een groot aantal patiënten werd bij verschillende frequenties de SISI-score bepaald. Vrijwel allen hadden hoge SISI-scores. Dit is in overeenstemming met de resultaten van de monaurale maskeringstest van het onderzoek van 1962. Bij eenzelfde gehoorverlies bleek de SISI-score toe te nemen bij hogere frequenties en wel vooral bij verliezen groter dan 50 dB. De SISI-score werd ook bepaald bij de afsnijfrequentie om vast te stellen of bij een progressief cochleair verlies de luidheid eerder gestoord is dan het gehoorverlies optreedt. Dit bleek niet het geval.

EIGEN ONDERZOEK

HOOFDSTUK 3

ONDERZOEK VAN 1978

3.1 Inleiding

Om een nader inzicht te verkrijgen in het verloop van de slechthorendheid leek een herhaald onderzoek van deze familie geïndiceerd. Vervolgens werden de meetgegevens van de drie verschillende onderzoeken (1962, 1968 en 1978) met behulp van statistische computermethoden geanalyseerd.

Het onderzoek van 1978 richtte zich (evenals in 1968) op de familietakken twee, drie en zes, waarin leden met dominant erfelijke progressieve binnenoorslechthorendheid voorkomen. Ditmaal werd het onderzoek verricht vanuit de Keel-, Neus- en Oorheelkundige Kliniek van de Erasmus Universiteit te Rotterdam.

3.2 Onderzoeksmethode

Het onderzoek bestond uit:

1. het afnemen van een standaardanamnese;
2. een routine keel-, neus- en oorheelkundig onderzoek;
3. een toondrempelaudiogram;
4. een urine onderzoek (hoofdstuk 8).

3.2.1 *Standaardanamnese*

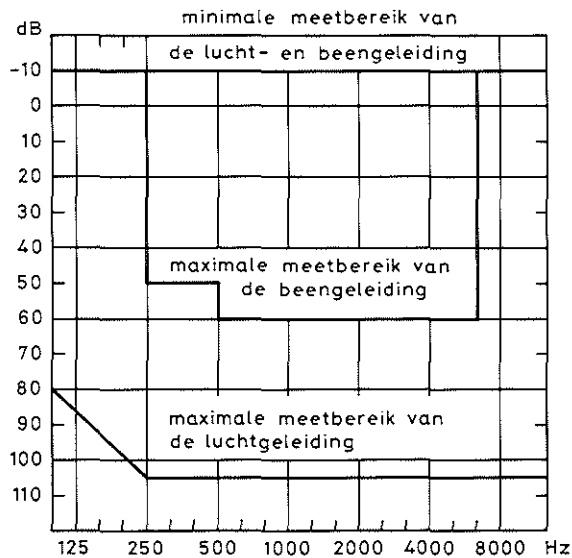
De te onderzoeken familieleden werd gevraagd een lijst in te vullen met vragen aangaande slechthorendheid, de mate hiervan, omgevingslawaaï, otitiden, het gebruik van een hoorapparaat, tinnitus en vertigo. Daarnaast werd geïnformeerd naar de algemene gezondheid en eventueel gebruik van geneesmiddelen.

3.2.2 *Routine keel-, neus- en oorheelkundig onderzoek*

Er werd otoscopie verricht en de beweeglijkheid van de trommelvlies werd onderzocht met behulp van de pneumatische oortrechter volgens Siegle. Tevens werden de in- en uitwendige neus en mondkeelholte geïnspecteerd.

3.2.3 Toondrempelaudiogram

Er werd gebruik gemaakt van een Peekel audiometer type D 7 met de hoofdtelefoons Beyer type DT 48. Deze audiometer voldoet aan de internationale norm IEC 177 en is geijkt volgens ISO R 389. De toonschaal omvat het frequentiegebied van 100-10.000 Hz. De frequentieschaal is continu en verloopt logaritmisch. De intensiteit kan in stappen van 5 dB gevarieerd worden. Het minimale en maximale meetbereik per frequentie voor lucht- en beengeleiding is in figuur 3.1 weergegeven.



Figuur 3.1 Het minimale en maximale meetbereik van de audiometer (Peekel type D 7) voor de lucht- en beengeleiding.

In tegenstelling tot de onderzoeken van 1962 en 1968, waarbij de methode van continu-audiometrie volgens Van Dishoeck werd toegepast, geschiedde het onderzoek van 1978 volgens de methode der octaafaudiometrie. Voor deze methode werd gekozen om de volgende redenen:

1. octaafaudiometrie is een standaardprocedure bij het bepalen van de toondrempel (ANSI 1978);
2. continu-audiometrie kan bij aanwezigheid van abnormaal toonverval een verkeerde drempel geven;

3. continu-audiometrie is zowel voor de te onderzoeken persoon als voor de onderzoeker moeilijker uitvoerbaar.

Als eerste werd het subjectief beste oor gemeten. De drempel bij 1000 Hz werd bepaald waarna in opklimmende volgorde die voor de hogere frequenties tot en met 8000 Hz werden vastgesteld. Vervolgens werd de drempel bij 1000 Hz opnieuw bepaald waarna in afdalende reeks de verliezen voor de lagere frequenties werden gemeten. Bij drempelverschillen van 15 dB of meer tussen twee opeenvolgende octaafpunten werd het verlies bij de tussenliggende tertspunten bepaald. Indien nodig werd het contralaterale oor gemaskeerd volgens de methode van Hood (1960) waarbij voor frequenties tot 1000 Hz gebruik werd gemaakt van witte ruis (white noise) en voor frequenties van 1000 Hz en hoger van rose ruis (pink noise).

3.3 Onderzochte familieleden

De stamboom, opgesteld na het onderzoek van 1978, is weergegeven op pagina 129. In de vijfde en zesde generatie was het aantal familieleden verder uitgebreid. Het totale aantal individuen in de tweede, derde en zesde tak was daardoor toegenomen van 263 (tabel 2.3) tot 367 (tabel 3.1).

Tabel 3.1 Aantal aangedane en niet aangedane familieleden in de tweede, derde en zesde tak in het onderzoek van 1978.

ONDERZOEK 1978			
	aangedaan	niet aangedaan	totaal
totaal aantal familieleden	104	263	367
aantal onderzochte familieleden	93	237	330

Het aantal aangedane familieleden was in 1978 toegenomen van 74 (tabel 2.3) tot 104 (tabel 3.1). Van de 30 nieuw ontdekte slechthorenden waren 14 patiënten in het voorafgaande onderzoek niet gemeten; 13 patiënten zijn na 1968 geboren. De overige drie personen hadden in het onderzoek van 1968 nog een normaal gehoor.

In totaal werden in de tweede, derde en zesde tak 367 familieleden geregistreerd, waarvan er 330 geaudiometreerd werden. De redenen waarom de resterende 37 personen niet onderzocht werden zijn in tabel 3.2 opgenomen. Hetero-anamnestiche gegevens over de geëmigreerde familieleden vermeldden dat deze een normaal gehoor hadden.

Tabel 3.2 Redenen waarom sommige personen niet onderzocht konden worden.

kinderen te jong om betrouwbaar geaudiometreerd te kunnen worden	14
overleden	14
geëmigreerd	8
oligofrenie	1
totaal	37

De statistische computeranalyse werd toegepast op de meetgegevens verkregen bij de drie verschillende onderzoeken (1962, 1968 en 1978). Slechts de gegevens van de patiënten waarbij geen andere oorzaak voor hun slechthorendheid aanwijsbaar was dan de bestudeerde dominant erfelijke progressieve binnenoorslechthorendheid werden in de analyse opgenomen. In tabel 3.3 zijn de redenen aangegeven waarom de meetresultaten van sommige patiënten niet in de statistische computeranalyse zijn opgenomen.

Tabel 3.3 Redenen waarom meetresultaten van patiënten niet in de statistische computeranalyse zijn opgenomen.

verdenking op lawaaibeschadiging	4
middenoor-atelectase of otitis	3
als kind meningitis	1
enkelzijdige doofheid (na exanthemateuze ziekte?)	1
depressief paranoïd syndroom	1
aggravatie	1
totaal	11

HOOFDSTUK 4

METHODEN VAN ANALYSE VAN DE MEETRESULTATEN

4.1 Inleiding

De gehoorverslechtering in deze familie werd bestudeerd aan de hand van de meetresultaten van de drie onderzoeken (1962, 1968 en 1978). Getracht werd de karakteristieken van het audiogram te vinden en hiermee de progressie en de fasen van gehoorverslechtering te beschrijven.

Vanwege het grote aantal aangedane familieleden (86) en de drie onderzoeken was het aantal te analyseren gegevens groot (376 audiogrammen). Daarom werd besloten de volgende rekenmodellen toe te passen:

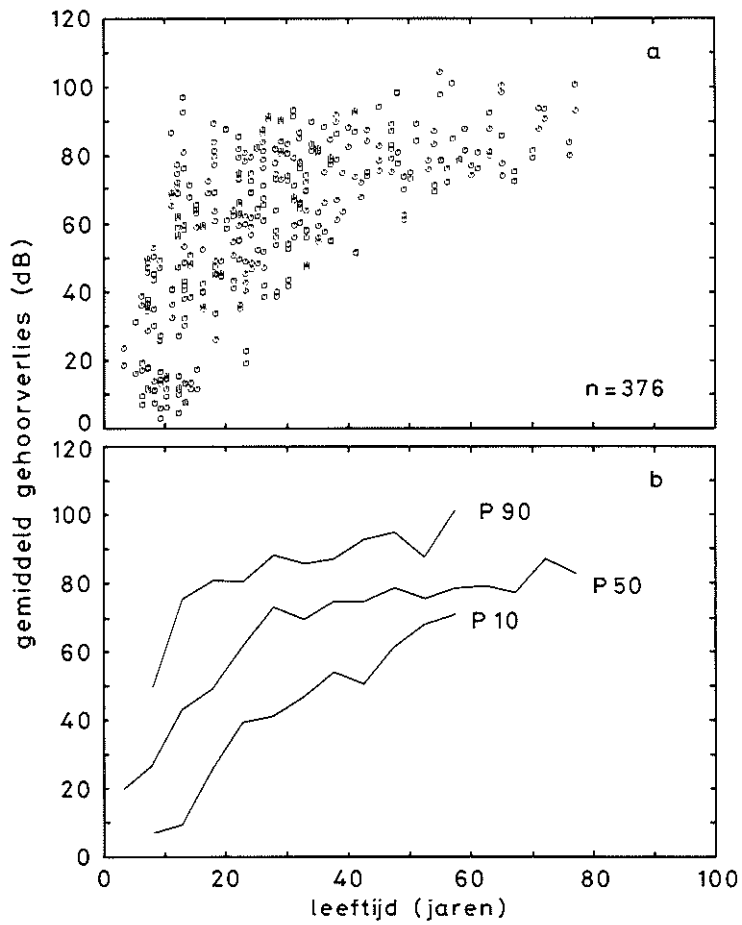
1. methode van de gemiddelden;
2. methode van principale-componentenanalyse;
3. methode van curve fitting.

4.2 Methode van de gemiddelden

4.2.1 *Gemiddeld gehoorverlies*

Een globale indruk over de vermindering van het gehoor werd verkregen aan de hand van het gemiddeld gehoorverlies. Hiertoe werden de verliezen bij 14 frequenties (250, 500, 630, 795, 1000, 1260, 1590, 2000, 2500, 3175, 4000, 5040, 6350 en 8000 Hz) genomen uit de audiogrammen van de slechthorende familieleden. De som van de verliezen bij deze 14 frequenties werd gedeeld door het aantal frequenties. Aangezien met de gebruikte audiometer geen verliezen boven 105 dB konden worden bepaald werd voor grotere verliezen een waarde van 105 dB genomen.

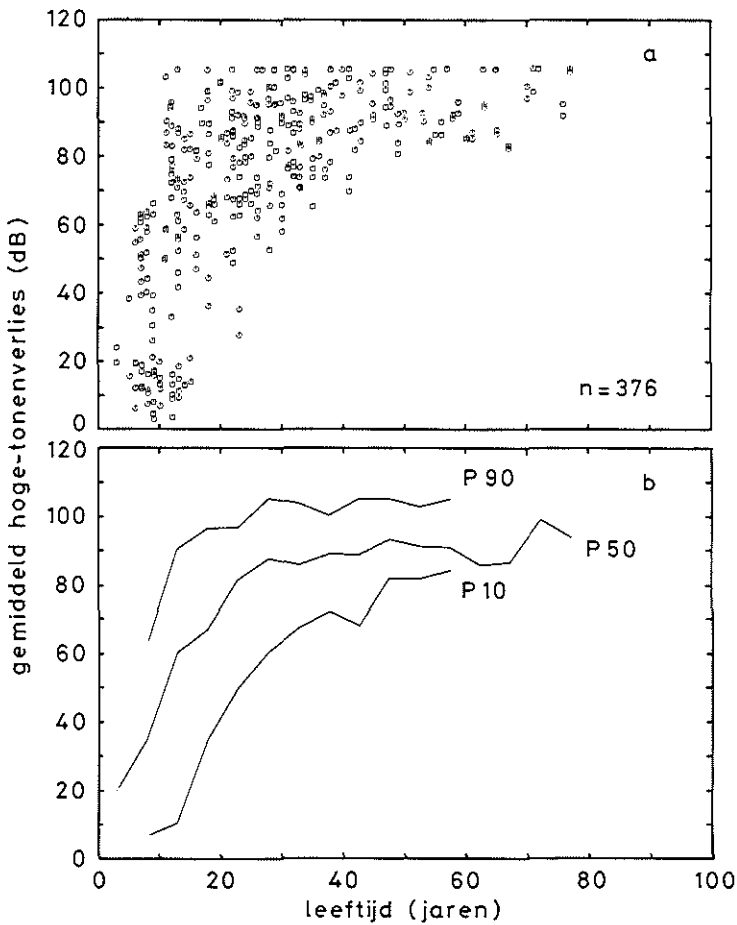
De relatie tussen het gemiddeld gehoorverlies en de leeftijd is in figuur 4.1 weergegeven (376 audiogrammen). Het blijkt dat er voornamelijk in de eerste drie decaden sprake is van een sterke toename van de slechthorendheid met de leeftijd. In de daaropvolgende jaren neemt het gehoorverlies langzaam toe.



Figuur 4.1 Relatie tussen het gemiddeld gehoorverlies en de leeftijd (n=376);
 a spreidingsdiagram
 b percentiellijnen P 10, P 50 en P 90.
 (klassebreedte 5 jaar)

4.2.2 Gemiddeld hoge-tonenverlies en gemiddeld lage-tonenverlies

Het gemiddeld gehoorverlies gaf een weinig gedetailleerde beschrijving van de progressie van de slechthorendheid. Huizing en medewerkers (1966) onderscheidden twee frequentiegebieden, een hoge-tonengebied en een lage-tonengebied die elk een verschillend verloop toonden. Om dit nader te bestuderen werden het gemiddeld hoge-tonenverlies en het gemiddeld lage-tonenverlies bepaald. Het gemiddeld hoge-tonenverlies werd berekend door de verliezen van de frequenties van 1590 tot en met



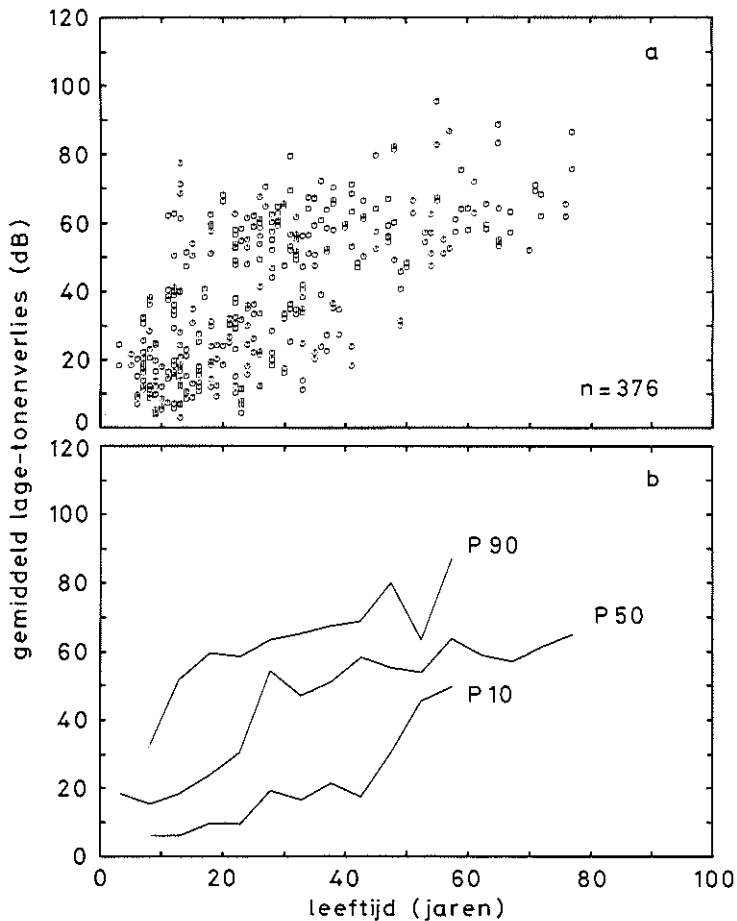
Figuur 4.2 Relatie tussen het gemiddeld hoge-tonenverlies en de leeftijd (n=376);
a spreidingsdiagram
b percentiellijnen P 10, P 50 en P 90.
(klassebreedte 5 jaar)

8000 Hz te middelen; het gemiddeld lage-tonenverlies door de verliezen van 250 tot en met 1260 Hz te middelen.

In figuur 4.2 is de relatie tussen het gemiddeld hoge-tonenverlies en de leeftijd weergegeven (376 audiogrammen).

Het gemiddeld hoge-tonenverlies neemt aanvankelijk zeer snel toe. Na het twintigste jaar is deze toename langzamer.

De relatie tussen het gemiddeld lage-tonenverlies en de leeftijd is in figuur 4.3 weergegeven (376 audiogrammen).

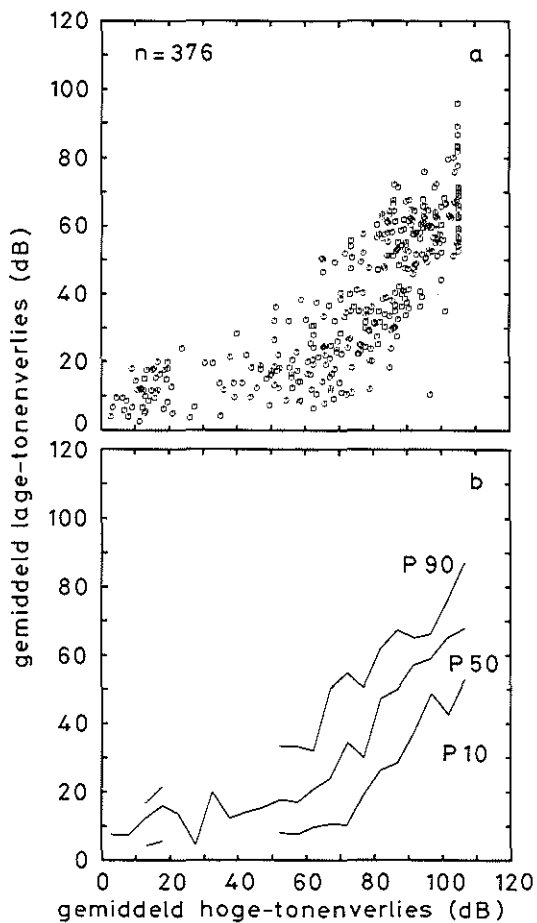


Figuur 4.3 Relatie tussen het gemiddeld lage-tonenverlies en de leeftijd (n=376):
a spreidingsdiagram
b percentiellijnen P 10, P 50 en P 90.
(klassebreedte 5 jaar)

In de eerste twee decaden is er veelal nog geen lage-tonenverlies van betekenis. Hierna wordt het lage-tonenverlies manifest en neemt geleidelijk toe.

In figuur 4.4 is de relatie tussen het gemiddeld lage-tonenverlies en het gemiddeld hoge-tonenverlies weergegeven (376 audiogrammen).

Het gemiddeld lage-tonenverlies treedt pas op wanneer het gemiddeld hoge-tonenverlies circa 60 dB is. Vervolgens nemen beide verliezen in gelijke mate toe.



Figuur 4.4 Relatie tussen het gemiddeld lage-tonenverlies en het gemiddeld hoge-tonenverlies (n=376):
a spreidingsdiagram
b percentiellijnen P 10, P 50 en P 90.
(klassebreedte 5 dB)

4.2.3 Conclusie

Met behulp van de methode van de gemiddelden werden de volgende resultaten ten aanzien van de progressie van de slechthorendheid verkregen:

1. het gemiddeld gehoorverlies voor alle frequenties neemt in de eerste drie decaden snel en daarna langzaam toe;
2. het gemiddeld hoge-tonenverlies (vanaf 1590 Hz) laat aanvankelijk een snelle progressie zien, na het twintigste jaar is de toename langzamer of afwezig;
3. de progressie van het lage-tonenverlies (tot en met 1260 Hz) die na circa het twintigste jaar begint is langzaam;
4. het gemiddeld lage-tonenverlies neemt pas toe wanneer het gemiddeld hoge-tonenverlies 60 dB overschrijdt, vervolgens nemen hoge- en lage-tonenverlies in gelijke mate toe.

Deze beschrijving geeft slechts een globale indruk van de progressie van de slechthorendheid.

4.3 Methode van de principale-componentenanalyse

4.3.1 Inleiding

Om de karakteristieke eigenschappen van het audiogram te vinden werd data-reductie uitgevoerd met behulp van de principale-componentenanalyse. Principale-componentenanalyse is een statistische techniek die behoort tot de multivariate analyse en gebaseerd is op het lineaire rekenmodel (Horst, 1965; Van de Geer, 1967; Cooley en Lohnes, 1971; Harman, 1976). In het kader van het keel-, neus-en oorheelkundig onderzoek werd principale-componentenanalyse gebruikt voor evenwichtsonderzoek door Hinchcliffe (1967), voor spraakanalyse door Plomp e.a. (1967) en voor analyse van audiogrammen door Bamford e.a. (1980).

De analyse werd verricht in samenwerking met het Computer Instituut Woudestein van de Erasmus Universiteit te Rotterdam. Het SPSS-programma (Statistical Package for the Social Sciences) werd gebruikt voor de uitvoering van de principale-componentenanalyse (Nie e.a., 1975).

Er werden twee methoden gebruikt:

1. principale-componentenanalyse met varimax-rotatie;
2. principale-componentenanalyse met oblique transformatie.

4.3.2 Principale-componentenanalyse met varimax-rotatie

4.3.2.1 Procedure

Principale-componentenanalyse bepaalt welke gehoorverliezen met elkaar correleren. Deze verliezen worden met elkaar samengenomen. Er ontstaan verschillende combinaties van gehoorverliezen die elk een deel van het audiogram beschrijven. Bij varimax-rotatie wordt de eis gesteld dat de gevonden combinaties

geen onderling verband hebben, dat wil zeggen onafhankelijk zijn. Mathematisch betekent dit dat er een orthogonale rotatie wordt uitgevoerd.

Allereerst werd het gemiddeld gehoorverlies en de standaarddeviatie van de verliezen bij de 14 frequenties uitgerekend. Deze zijn in tabel 4.1 opgenomen. Gehoorverliezen die niet bepaald konden worden ten gevolge van het beperkte meetbereik van de audiometer zijn niet in de analyse opgenomen; zij zijn als zogenaamde missende waarden aangegeven.

Tabel 4.1 Aantal audiogrammen met het gemiddeld gehoorverlies en de standaarddeviatie bij 14 frequenties.

frequentie	aantal audiogrammen	gemiddeld gehoorverlies in dB	standaarddeviatie
250 Hz	376	32,78	19,57
500 Hz	376	34,89	21,08
630 Hz	376	37,30	21,97
795 Hz	376	40,47	23,35
1000 Hz	375	44,13	25,18
1260 Hz	373	51,37	26,32
1590 Hz	364	58,65	26,56
2000 Hz	348	63,89	26,64
2500 Hz	332	66,55	26,88
3175 Hz	320	69,11	27,89
4000 Hz	306	70,64	28,19
5040 Hz	283	71,28	27,93
6350 Hz	277	71,90	28,36
8000 Hz	267	73,41	27,80

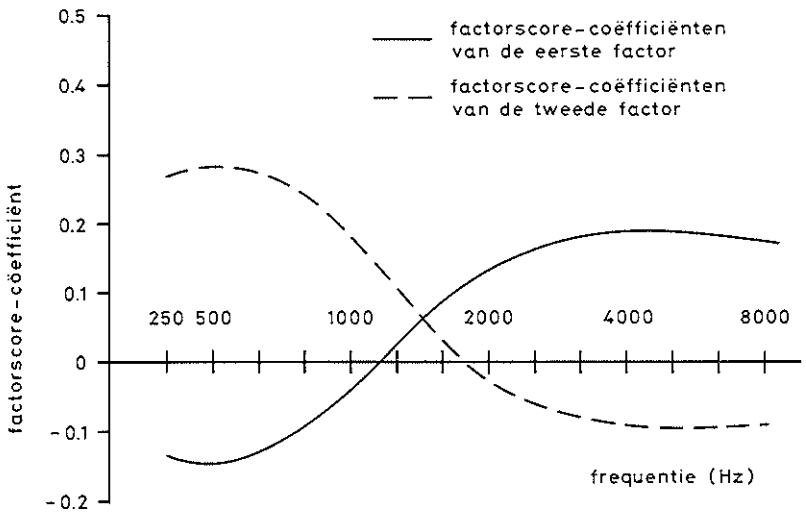
De correlatiecoëfficiënten die de correlatiematrix (tabel 4.2) vormen zijn uitgerekend. De missende waarden zijn in de correlatiematrix paarsgewijs weggelaten. De twee grootste principale componenten zijn in tabel 4.3 met de verklaarde variantie weergegeven.

Tabel 4.3 Het percentage verklaarde variantie voor de twee belangrijkste principale componenten.

principale-component	percentage van de verklaarde variantie
1	79,7
2	12,9

Tabel 4.4 Factorscore-coëfficiënten na varimax-rotatie van de verliezen bij 14 frequenties.

frequentie	factorscore-coëfficiënt van de eerste factor	factorscore-coëfficiënt van de tweede factor
250 Hz	- 0,126	0,258
500 Hz	- 0,145	0,290
630 Hz	- 0,123	0,270
795 Hz	- 0,079	0,223
1000 Hz	- 0,044	0,183
1260 Hz	0,011	0,118
1590 Hz	0,088	0,026
2000 Hz	0,144	- 0,045
2500 Hz	0,160	- 0,063
3175 Hz	0,169	- 0,074
4000 Hz	0,179	- 0,087
5040 Hz	0,190	- 0,103
6350 Hz	0,185	- 0,099
8000 Hz	0,176	- 0,092



Figuur 4.5 Relatie tussen de factorscore-coëfficiënten van de eerste en tweede principale factor en de frequentie.

Vervolgens vond de varimax-rotatie plaats. De factorscore-coëfficiënten die de bijdrage aangeven van de verliezen tot de twee varimax-geroteerde principale componenten zijn in tabel 4.4 weergegeven.

In figuur 4.5 zijn de factorscore-coëfficiënten uit tabel 4.4 grafisch weergegeven.

Zoals blijkt uit tabel 4.4 en figuur 4.5 levert het frequentiegebied boven 1260 Hz de grootste bijdrage tot de eerste factor. Het aandeel van het laag-frequent gebied is gering. De tweede factor wordt voornamelijk bepaald door het frequentiegebied onder 1590 Hz. Het hoog-frequent gebied levert hiertoe een geringe bijdrage. Bij beide factoren vindt derhalve een afweging plaats van het verlies bij de hoge frequenties tegen dat bij de lage frequenties. Deze gebieden zijn dus niet duidelijk van elkaar gescheiden.

4.3.2.2 Conclusie

Met behulp van de principale-componentenanalyse met varimax-rotatie zijn twee factoren gevonden. De eerste blijkt de grootste bijdrage van het frequentiegebied boven 1260 Hz te krijgen; het aandeel van het lage-tonengebied is gering. De tweede factor blijkt voornamelijk bepaald te worden door het gebied onder 1590 Hz; een geringe bijdrage levert het hoge-tonengebied. De factoren zijn hierdoor niet goed interpreteerbaar omdat beide gebieden van de toonschaal een aandeel leveren.

De gevonden karakteristieken zijn niet representatief voor één bepaald frequentiegebied en geven dan ook geen nauwkeurige beschrijving van de progressie van de slechthorendheid.

4.3.3 Principale-componentenanalyse met oblique transformatie

4.3.3.1 Procedure

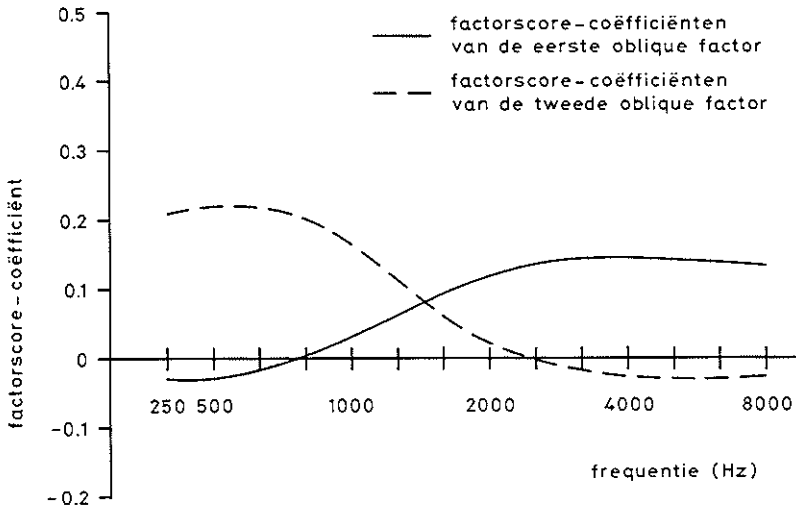
Daar de varimax-rotatie geen goede interpreteerbare principale componenten opleverde werd de oblique transformatie uitgevoerd. Hierbij geldt niet de eis dat de combinaties van gehoorverliezen ongecorrleerd moeten zijn; er mag een verband tussen de verschillende combinaties zijn. Hiermee wordt getracht specifiek gescheiden frequentiegebieden te vinden. Op deze wijze kan een betere interpretatie van het audiogram verkregen worden.

De oblique transformatie met $\delta=0$ levert de volgende factorscore-coëfficiënten op (tabel 4.5).

In figuur 4.6 zijn de factorscore-coëfficiënten uit tabel 4.5 grafisch weergegeven. Zoals blijkt uit tabel 4.5 en figuur 4.6 wordt de eerste oblique factor bepaald door het frequentiegebied boven circa 1500 Hz; de tweede oblique factor door het frequentiegebied beneden circa 1500 Hz. De bijdrage van het laag-frequent gebied tot de eerste oblique factor en die van het hoog-frequent gebied tot de tweede oblique factor valt te verwaarlozen. De eerste factor beschrijft derhalve het hoge-tonenverlies, de tweede factor het lage-tonenverlies.

Tabel 4.5 Factorscore-coëfficiënten na oblique transformatie van de verliezen bij 14 frequenties.

frequentie	factorscore-coëfficiënt van de eerste oblique factor	factorscore-coëfficiënt van de tweede oblique factor
250 Hz	- 0,026	0,201
500 Hz	- 0,033	0,224
630 Hz	- 0,019	0,213
795 Hz	0,006	0,184
1000 Hz	0,023	0,157
1260 Hz	0,052	0,115
1590 Hz	0,091	0,054
2000 Hz	0,119	0,006
2500 Hz	0,127	- 0,005
3175 Hz	0,132	- 0,013
4000 Hz	0,136	- 0,022
5040 Hz	0,141	- 0,033
6350 Hz	0,138	- 0,031
8000 Hz	0,132	- 0,027



Figuur 4.6 Relatie tussen de factorscore-coëfficiënten van de eerste en tweede oblique factor en de frequentie.

Behalve het hoge- en lage-tonenverlies laat het audiogram als derde kenmerk een helling zien (hoofdstuk 2); dit wordt echter niet als apart kenmerk gevonden.

4.3.3.2 *Conclusie*

Met behulp van de principale-componentenanalyse met oblique transformatie worden twee oblique factoren gevonden. De eerste factor beschrijft het hoge-tonenverlies, de tweede het lage-tonenverlies.

De resultaten verkregen met deze methode zijn vergelijkbaar met die van de methode van de gemiddelden. De helling wordt niet als apart kenmerk gevonden.

4.4 **Methode van curve fitting**

4.4.1 *Inleiding*

Curve fitting is een fenomenologisch analysemodel dat tracht met behulp van een berekende theoretische kromme een aantal meetpunten zo goed mogelijk te beschrijven; de optimaal passende functie wordt bepaald. Het uitgangspunt hierbij is de vorm van de kromme in het audiogram.

Bij nadere bestudering worden aan de audiogrammen van de aangedane familieleden vier kenmerken onderscheiden:

1. een vlak verlies in de hoge frequenties;
2. een vlak verlies in de lage frequenties;
3. de steilheid van de helling;
4. de plaats van de maximale helling.

Deze kenmerken werden gebruikt bij de keuze van een wiskundige functie.

De analyse werd uitgevoerd in samenwerking met het Computer Instituut Woudestein van de Erasmus Universiteit te Rotterdam. Het programma MLAB werd gebruikt (Knott, 1979).

4.4.2 *Procedure*

De functies die werden toegepast om de audiogrammen te bestuderen hebben vier parameters. Voor een goede functie geldt dat de standaardfout van de regressie van dezelfde orde moet zijn als de meetfout die bij het opnemen van het audiogram werd gemaakt.

Er zijn verschillende functies getest zoals polynomen, logistische, goniometrische en hyperbolische functies (Abramowitz en Stegun, 1972). De tangens-hyperbolicus, een hyperbolische functie, gaf de beste beschrijving van de te bestuderen audiogrammen. De formule met de tangenshyperbolicus is:

$$f(x) = a + b \tanh(c + dx)$$

waarbij x wordt uitgedrukt in octaven ten opzichte van 250 Hz. Uit deze functie kunnen vijf karakteristieken worden berekend die bij de bestudering van deze

slechthorendheid worden beschouwd. Deze karakteristieken zijn combinaties van de parameters van de functie:

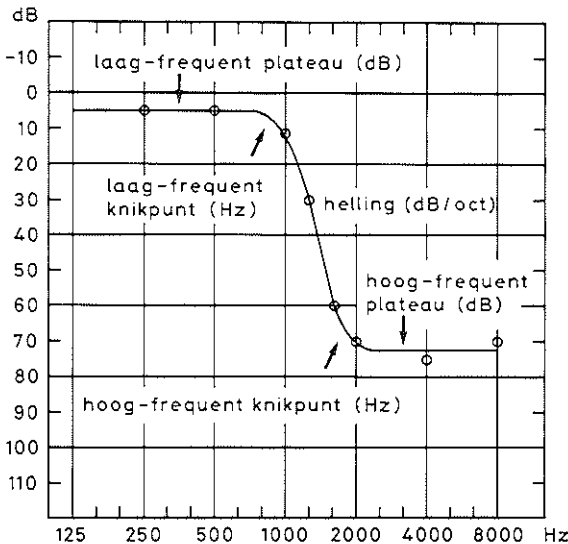
1. het hoog-frequent plateau is $a + b$;
2. het laag-frequent plateau is $a - b$;
3. de helling wordt in het punt van de kromme, halverwege beide plateaus bepaald; dit wordt het buigpunt genoemd; de helling bedraagt $b \times d$; als het buigpunt van de kromme, waarin de helling wordt berekend, buiten het audiogram valt wordt de helling voor de hoogst gemeten frequentie berekend;
4. het laag-frequent knikpunt is de frequentie waarbij de waarde van de kromme 3 dB onder die van het laag-frequent plateau ligt; het laag-frequent knikpunt is

$$-\frac{c}{d} - \frac{1}{2d} \ln\left(\frac{2}{3}b - 1\right);$$

5. het hoog-frequent knikpunt is de frequentie waarbij de waarde van de kromme 3 dB boven die van het hoog-frequent plateau ligt; het hoog-frequent knikpunt is

$$-\frac{c}{d} + \frac{1}{2d} \ln\left(\frac{2}{3}b - 1\right).$$

In figuur 4.7 is de tangenshyperbolicus weergegeven in het audiogram van patiënt V 36, AS, 19 jaar, 1978.



Figuur 4.7 De tangenshyperbolicus weergegeven in het audiogram van patiënt V 36, AS, 19 jaar, 1978.

4.4.3 Conclusie

Met behulp van de methode van curve fitting is een functie gevonden die de kromme van het audiogram uitstekend beschrijft. Deze functie maakt gebruik van een tangenshyperbolicus; de formule luidt:

$$f(x) = a + b \tanh(c + dx)$$

waarbij x wordt uitgedrukt in octaven ten opzichte van 250 Hz. De volgende vijf karakteristieken worden onderscheiden om het verloop van de slechthorendheid te bestuderen:

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

HOOFDSTUK 5

VERLOOP VAN DE SLECHTHORENDHEID

5.1 Inleiding

De audiogrammen van de aangedane familieleden werden benaderd met de tangenshyperbolicus $f(x) = a + b \tanh(c + dx)$. Deze bewerking werd verricht op 376 audiogrammen van 86 aangedane familieleden:

- 44 personen werden drie maal gemeten; in deze studie worden zij zes maal aangetroffen (rechter en linker oor, onderzocht in 1962, 1968 en 1978);
- 14 individuen werden twee maal gemeten; zij komen in de bewerking vier maal voor;
- 28 patiënten werden slechts één maal gemeten; zij worden twee maal aangetroffen.

5.2 Indeling in audiogramtypen

Op grond van deze berekeningsmethode blijken een vijftal audiogramtypen te kunnen worden onderscheiden. Er zijn audiogrammen die alle vijf kenmerken hebben: hoog-frequent plateau, laag-frequent plateau, helling, laag-frequent knikpunt en hoog-frequent knikpunt. Andere audiogrammen hebben daarentegen alleen een laag-frequent plateau, een helling, en een laag-frequent knikpunt. Het hoog-frequent knikpunt valt in deze gevallen buiten het audiogram doordat het gehoorverlies in de hoge frequenties groter is dan het meetbereik van de gebruikte audiometer. Op grond van het al of niet aanwezig zijn van bepaalde kenmerken kunnen de audiogrammen ingedeeld worden in een aantal typen.

Audiogramtype 1

De audiogrammen met twee plateaus worden type 1 genoemd. Deze vorm werd door Huizing en medewerkers in 1972 beschreven (hoofdstuk 2) en Z-curve genoemd.

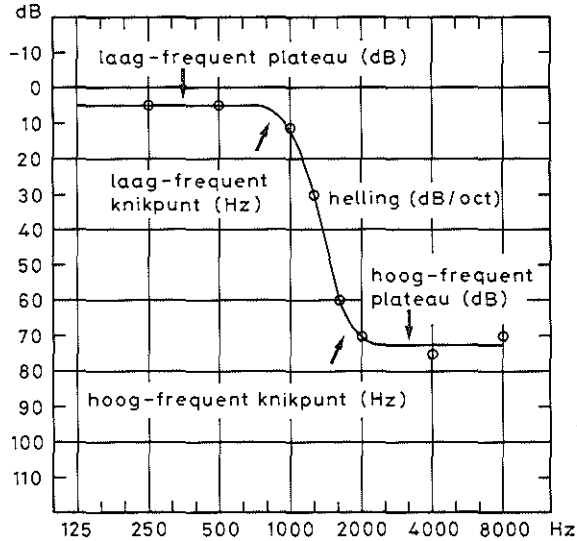
De kromme laat alle vijf kenmerken zien. De criteria van dit type zijn:

1. een hoog-frequent plateau met een waarde kleiner dan 105 dB;
2. een laag-frequent knikpunt boven 125 Hz*;

* Zoals vermeld in hoofdstuk 3 was tijdens het onderzoek van 1978 de laagste meetfrequentie 250 Hz. In de voorafgaande onderzoeken werd het gehoorverlies ook beneden 250 Hz bepaald. In 36 audiogrammen werd het laag-frequent knikpunt tussen 125 en 250 Hz aangetroffen. In deze gevallen bleek er inderdaad sprake van een laag-frequent plateau. Het criterium voor het laag-frequent knikpunt is bij 125 Hz gelegd.

3. een hoog-frequent knikpunt beneden 8000 Hz.

Een voorbeeld van dit type is in figuur 5.1 weergegeven. Het werd totaal in 220 audiogrammen aangetroffen.



Figuur 5.1 Voorbeeld van audiogramtype 1 (patiënt V 36, AS, 19 jaar, 1978).

De parameters zijn: a 38,67
b 33,72
c -7,17
d 2,96.

De karakteristieken zijn:
laag-frequent plateau 5 dB
laag-frequent knikpunt 900 Hz
helling 100 dB per octaaf
hoog-frequent knikpunt 1900 Hz
hoog-frequent plateau 72 dB.

Audiogramtype 2

Als type 2 wordt geclassificeerd een audiogram met een hoog-frequent plateau dat buiten het venster valt dat begrensd wordt door 8000 Hz en 105 dB. Deze groep valt in twee subgroepen uiteen:

- bij de eerste groep, type 2A, is er een gehoorverlies bij de hoge frequenties doch er wordt geen plateau gevonden;
- bij de tweede groep, type 2B, valt het gehoorverlies bij de hoge frequenties buiten het meetbereik (groter dan 105 dB).

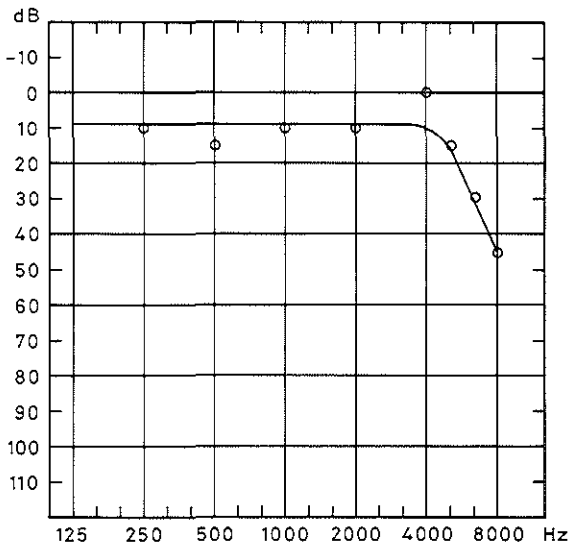
Audiogramtype 2A

De audiogrammen tonen een normale drempel in het laag- en midden-frequent gebied met een aflopend verlies voor de hoge frequenties.

De kromme laat een plateau bij de lage en middenfrequenties zien en een monotone afval bij de hoge frequenties. Als het buigpunt van de kromme waar de helling werd bepaald buiten het bestudeerde venster valt werd dit berekend bij 8000 Hz (pagina 47). De criteria van dit type zijn:

1. een laag-frequent knikpunt boven 125 Hz;
2. een gehoorverlies bij 8000 Hz, kleiner dan 105 dB;
3. geen hoog-frequent plateau beneden 8000 Hz.

In figuur 5.2 is een voorbeeld van dit type weergegeven. Het werd in 23 audiogrammen aangetroffen.



Figuur 5.2 Voorbeeld van audiogramtype 2A (patiënt V 176, AD, 13 jaar, 1978).

De parameters zijn: a 32,24
b 23,08
c -13,06
d 2,76.

De karakteristieken zijn:

laag-frequent plateau 9 dB
laag-frequent knikpunt 4800 Hz
helling 64 dB per octaaf.

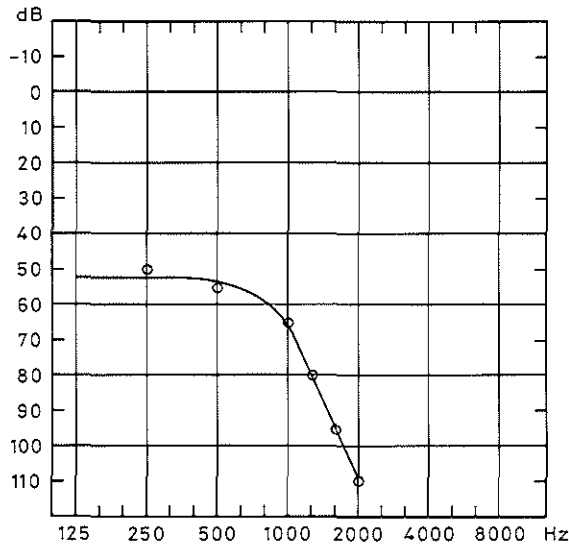
Audiogramtype 2B

Het audiogram wordt gekenmerkt door een vlak lage-tonenverlies aflopend bij de middenfrequenties. Het gehoorverlies bij de hoge frequenties is niet meetbaar.

De kromme laat een plateau in het laag-frequent gebied zien met een monotone afval bij de middenfrequenties. Het hoog-frequent plateau werd op 105 dB* gesteld. Als het buigpunt van de kromme waar de helling werd bepaald buiten het bestudeerde venster valt werd deze berekend voor de hoogst gemeten frequentie (pagina 47). De criteria van dit type zijn:

1. een laag-frequent knikpunt boven 125 Hz;
2. een gehoorverlies bij 8000 Hz groter dan 105 dB.

Een voorbeeld van dit type is in figuur 5.3 weergegeven. Het werd in 101 audiogrammen aangetroffen.



Figuur 5.3 Voorbeeld van audiogramtype 2B (patiënt IV 151, AS, 47 jaar, 1978).

De parameters zijn: a 91,01
b 39,60
c -3,23
d 1,25.

De karakteristieken zijn:

laag-frequent plateau 51 dB
laag-frequent knikpunt 600 Hz
helling 50 dB per octaaf.

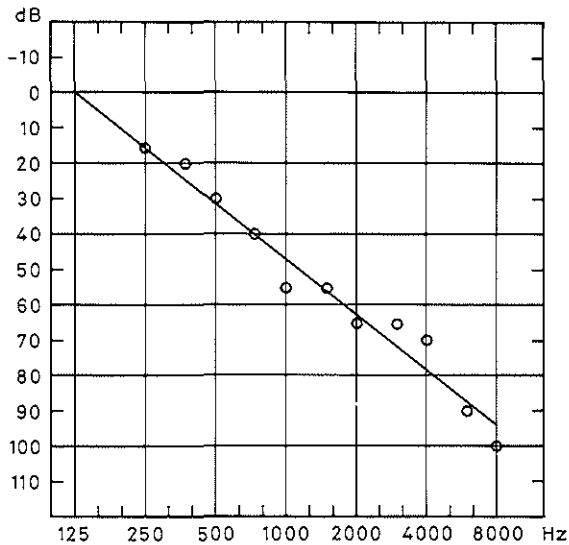
* Als het gehoorverlies groter was dan het meetbereik van de audiometer werd een waarde van 110 dB ingevoerd, eenderde octaaf na het laatst gemeten punt. Dit om te voorkomen dat de kromme een hoog-frequent plateau op een niveau kleiner dan 105 dB zou maken.

Audiogramtype 3

Er blijken enkele audiogrammen te zijn die een aflopend gehoorverlies laten zien; zij kunnen daardoor niet in type 1 of 2A of 2B worden ingedeeld.

De functie is eveneens monotoon aflopend. Het criterium van dit type is de afwezigheid van een laag-frequent knikpunt tussen 125 en 8000 Hz.

In figuur 5.4 is een voorbeeld van dit type weergegeven. Het werd in 15 audiogrammen aangetroffen.



Figuur 5.4 Voorbeeld van audiogramtype 3 (patiënt V 185, AD, 12 jaar, 1978).

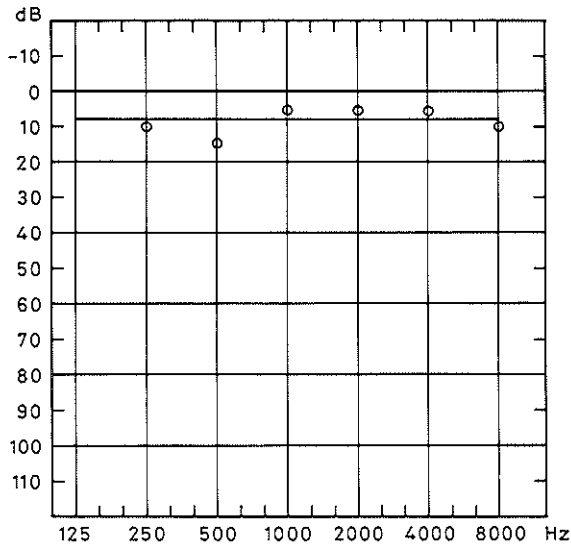
De parameters zijn: a 92,17
b 247,35
c - 0,32
d 0,07.

De karakteristiek is:
helling 17 dB per octaaf.

Audiogramtype O

Onder type O worden de audiogrammen verstaan van die familieleden met een normale drempel, bij wie in een later onderzoek een gehoorverlies optrad. Ook de audiogrammen met een normale drempel van patiënten met een enkelzijdig gehoorverlies zijn in deze groep opgenomen. Het gemiddeld gehoorverlies werd in dit geval bepaald.

Een voorbeeld van dit type is in figuur 5.5 weergegeven. Het werd in 17 audiogrammen aangetroffen.



Figuur 5.5 Voorbeeld van audiogramtype O
(patiënt V 97. AS, 6 jaar, 1978).
Het gemiddeld gehoorverlies is 7,5 dB.
De karakteristieken zijn:
laag-frequent plateau 7,5 dB
hoog-frequent plateau 7,5 dB.

In tabel 5.1 zijn de criteria van de typen 1, 2A, 2B en 3 samengevat.

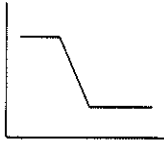

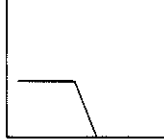
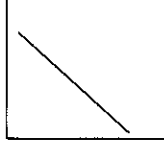

Een overzicht van de audiogramtypen met de kenmerken, de vorm van de kromme en het aantal is in tabel 5.2 weergegeven.

Tabel 5.1 Criteria van de audiogramtypen 1, 2A, 2B en 3.

type	laag-frequent plateau	laag-frequent knikpunt	helling	hoog-frequent knikpunt	hoog-frequent plateau
1	+	+	+	+	+
2A	+	+	+	-	-
2B	+	+	+	-	*
3	-	-	+	-	-

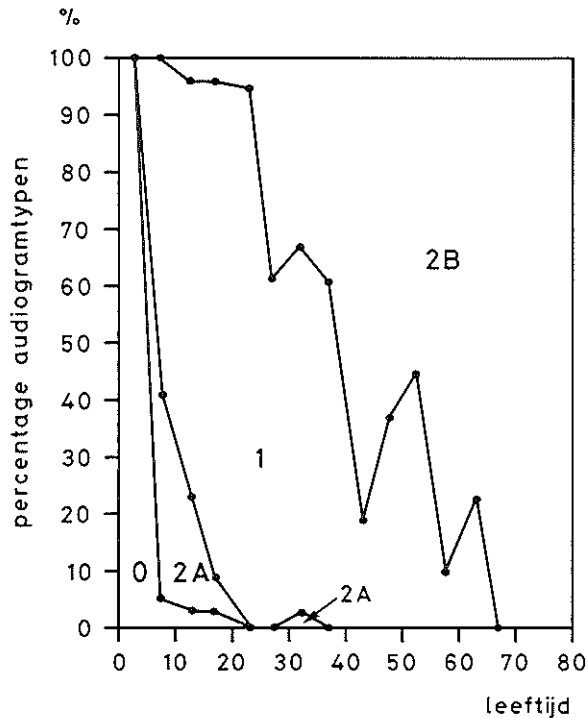
- + aanwezig
- valt buiten het venster van het audiogram
- * gesteld op 105 dB

Tabel 5.2 Overzicht van audiogramtypen met kenmerken van het audiogram, vorm van de kromme en aantal.

type	audiogram	kromme	aantal
1	vlak hoge- en lage-tonenverlies met helling ertussen		220
2A	normaal gehoor in laag- en midden-frequent gebied met aflopend hoge-tonenverlies		23
2B	vlak lage-tonen-verlies met aflopend gehoorverlies in middenfrequenties		101
3	aflopend gehoorverlies		15
0	normaal gehoor		17

5.3 Verloop van de audiogramtypen met de leeftijd

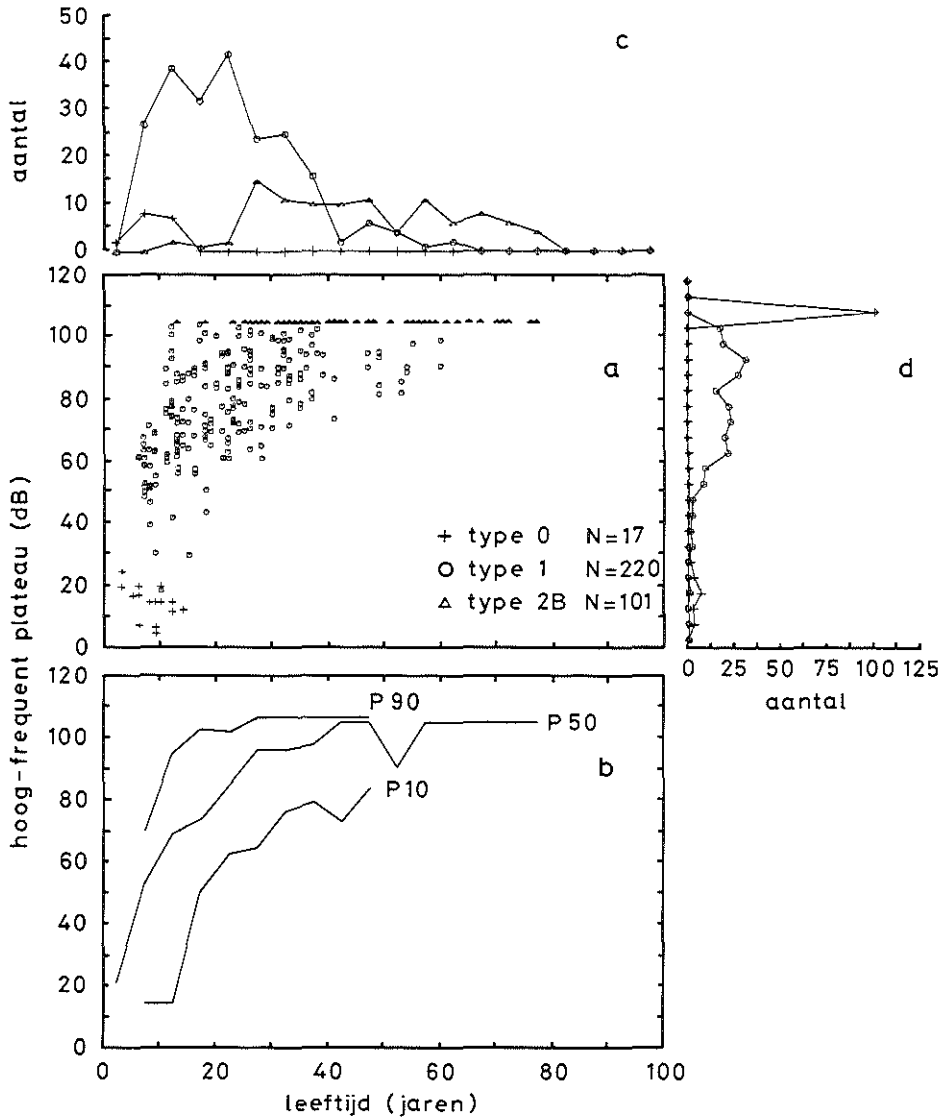
Om de progressie gedurende de onderzoeksperiode te bestuderen werden de audiogrammen gescheiden per onderzoek (1962, 1968 en 1978) en per generatie (tweede, derde, vierde en vijfde generatie). Zoals uit tabel 5.3 blijkt is de *tweede* generatie alleen in 1962 met één patiënt vertegenwoordigd. Het audiogram van zowel het rechter als linker oor behoort tot type 2B. Bij de *derde* generatie valt een verschuiving waar te nemen van audiogramtype 1 naar 2 B. Bij de *vierde* generatie levert audiogramtype 1 in 1962 en in 1968 de grootste bijdrage. In 1978 is een verschuiving naar type 2B opgetreden. Daarnaast blijkt dat type O in 1968 en type 2A in 1978 niet meer worden aangetroffen. De *vijfde* generatie heeft zich in 1978 sterk uitgebreid; dan leveren type 1 en 2A de belangrijkste bijdrage. In de onderzoeksperiode valt voor de drie generaties een verschuiving waar te nemen van audiogramtype O naar 2A, van type 2A naar 1 en van type 1 naar 2B. Deze verschuiving wijst op een verband met de leeftijd. Om dit te illustreren is een verdeling van de audiogramtypen per leeftijdsklasse van vijf jaar gemaakt (figuur 5.6). Zoals blijkt komt audiogramtype O uitsluitend voor in de leeftijdsklasse van 0 - 15 jaar; type 2A in die van 5 - 20 jaar en type 1 voornamelijk in die van 5 - 50 jaar. Type 2B wordt voornamelijk vanaf het vijfentwintigste jaar aangetroffen.



Figuur 5.6 Verdeling van de audiogrammen in leeftijdsklassen van vijf jaar (audiogramtype 3 is weggelaten omdat het percentage kleiner is dan 10%).

Tabel 5.3 Aantal audiogrammen ingedeeld naar type per onderzoek en per generatie.

type	onderzoek 1962					onderzoek 1968				onderzoek 1978				totaal
	2e gen.	3e gen.	4e gen.	5e gen.	tot.	3e gen.	4e gen.	5e gen.	tot.	3e gen.	4e gen.	5e gen.	tot.	
1	-	5	68	-	73	6	73	-	79	-	31	37	68	220
2A	-	-	2	-	2	-	2	3	5	-	-	16	16	23
2B	2	9	4	-	15	12	9	-	21	18	45	2	65	101
3	-	2	1	-	3	-	-	-	-	-	10	2	12	15
0	-	-	5	2	7	-	-	7	7	-	-	3	3	17
totaal	2	16	80	2	100	18	84	10	112	18	86	60	164	376



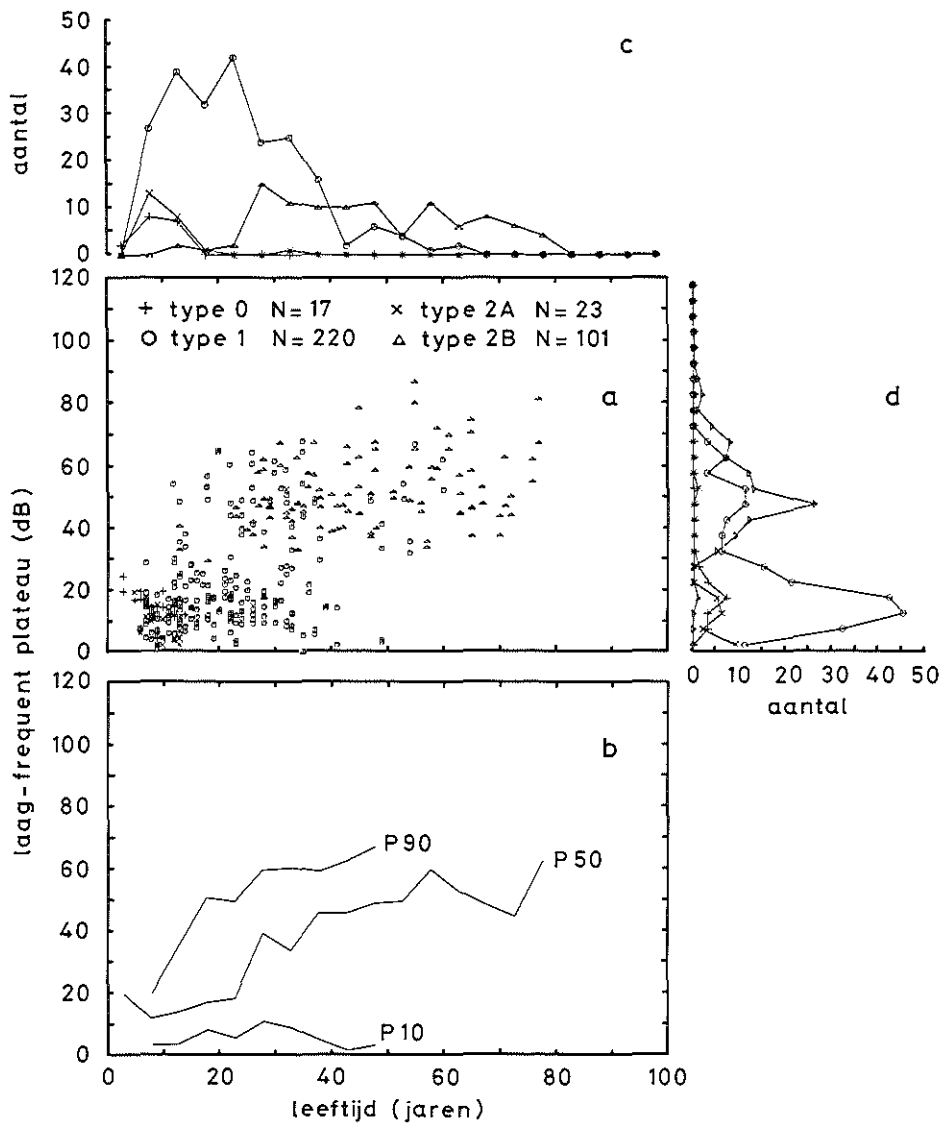
Figuur 5.7 Relatie tussen het hoog-frequent plateau en de leeftijd bij audiogramtype 0, 1 en 2B (n=338):
 a spreidingsdiagram
 b percentielijnen P 10, P 50 en P 90
 c frequentiehistogram van de leeftijd
 d frequentiehistogram van het hoog-frequent plateau.
 (klassebreedte 5 jaar respectievelijk 5 dB)

5.4 Het hoog-frequent plateau

Het hoog-frequent plateau werd berekend voor de audiogramtypen 0 en 1. Voor type 2B is het op 105 dB gesteld (pagina 52).

De relatie tussen het hoog-frequent plateau en de leeftijd bij audiogramtype 0,1 en 2B is in figuur 5.7 weergegeven (338 audiogrammen). Hieruit blijkt dat de waarde van het hoog-frequent plateau aanzienlijk toeneemt met de leeftijd. Voor het vijftiende jaar is het hoog-frequent plateau ontstaan. Opvallend is dat voor kinderen tot het elfde jaar een maximale waarde van 70 dB wordt aangetroffen.

In het frequentiehistogram van het hoog-frequent plateau (figuur 5.7d) wordt tussen 0 en 50 dB een vrijwel leeg gebied gevonden. Dit betekent dat er een bijna sprongsgewijze toename van de waarde van het hoog-frequent plateau tot 50 dB is. Uit de percentiellijnen (figuur 5.7b) blijkt dat deze toename van meer dan 7 dB per jaar voor circa het vijftiende jaar plaatsvindt. Het tijdstip waarop deze progressie begint kan sterk verschillen; P 90 vanaf het vijfde jaar en P 10 vanaf het vijftiende jaar. Hierna neemt de progressie af tot ongeveer 1 dB per jaar.



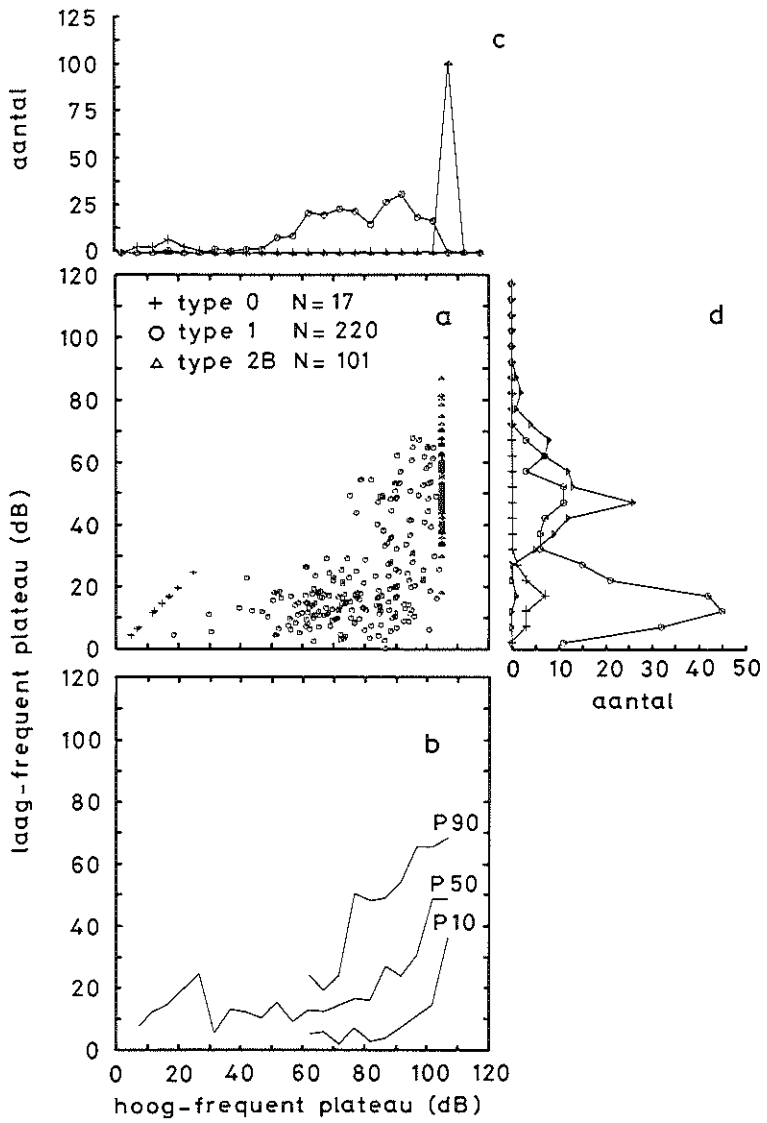
Figuur 5.8 Relatie tussen het laag-frequent plateau en de leeftijd bij audiogramtype 0, 1, 2A en 2B (n=361):
 a spreidingsdiagram
 b percentiellijnen P 10, P 50 en P 90
 c frequentiehistogram van de leeftijd
 d frequentiehistogram van het laag-frequent plateau.
 (klassebreedte 5 jaar respectievelijk 5 dB)

5.5 Het laag-frequent plateau

Het laag-frequent plateau werd berekend voor de audiogramtypen 0,1, 2A en 2B.

De relatie tussen het laag-frequent plateau en de leeftijd bij audiogramtype 0,1, 2A en 2B is in figuur 5.8 weergegeven (361 audiogrammen). Zoals blijkt neemt de waarde van het laag-frequent plateau geleidelijk met de leeftijd toe. Bij kinderen jonger dan 12 jaar is deze waarde, uitgezonderd twee audiogrammen, kleiner dan 20 dB; dat wil zeggen dat er nog geen gehoorverlies bij de lage frequenties is opgetreden. Dit wordt pas na het twaalfde jaar manifest en heeft zich hoofdzakelijk voor het veertigste jaar ontwikkeld. Het laag-frequent plateau ontstaat dus 10-25 jaar later dan het hoog-frequent plateau.

In het frequentiehistogram van het laag-frequent plateau (figuur 5.8d) wordt tussen 25 en 40 dB een relatief leeg gebied gevonden; hier is dus sprake van een sprongsgewijze toename. Uit de percentiellijnen (figuur 5.8b) blijkt dat de progressie van het laag-frequent plateau tot ongeveer het vijftigste jaar 1 dB per jaar bedraagt. Daarna lijkt het nauwelijks nog toe te nemen; er is dan voornamelijk sprake van type 2B.

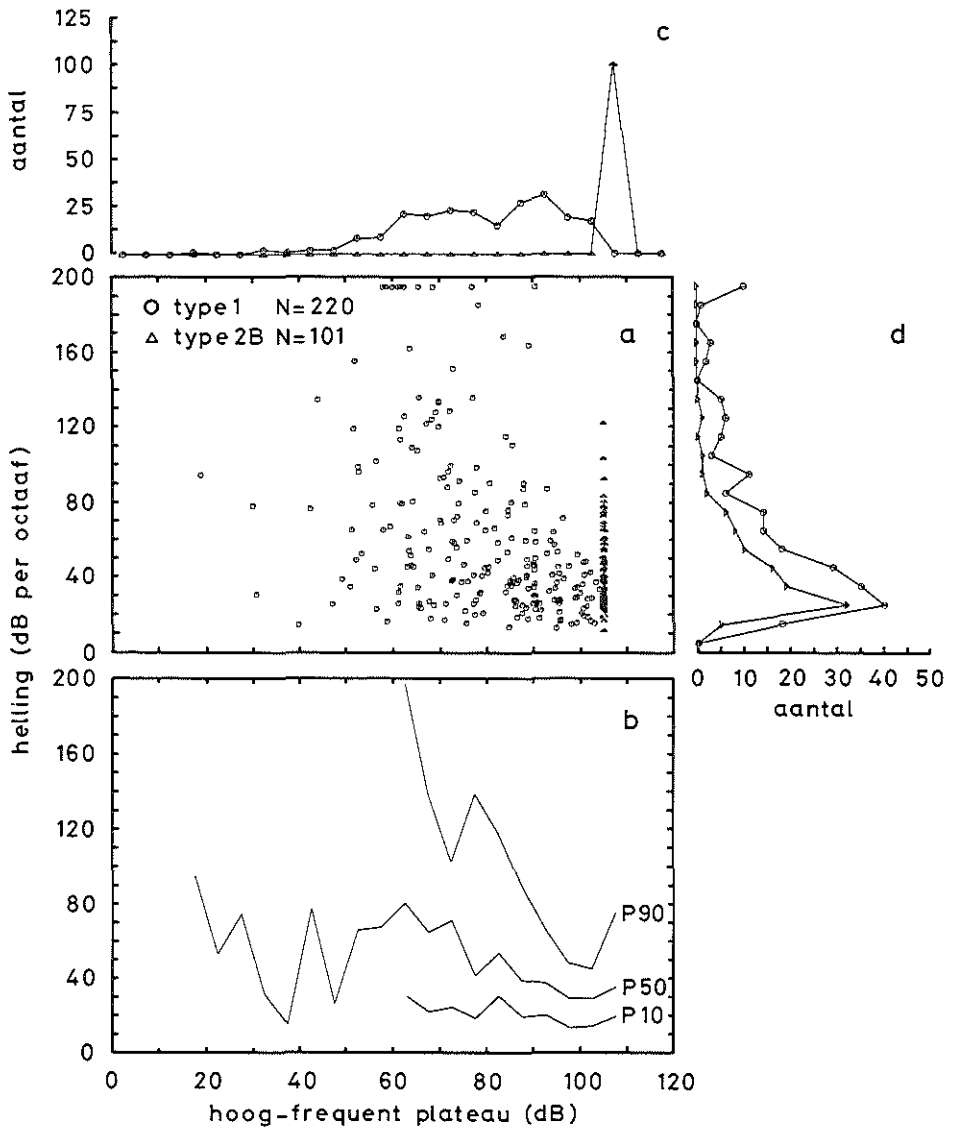


Figuur 5.9 Relatie tussen het laag-frequent plateau en hoog-frequent plateau bij audiogramtype 0, 1 en 2B (n=338):
 a spreidingsdiagram
 b percentiellijnen P 10, P 50 en P 90
 c frequentiehistogram van het hoog-frequent plateau
 d frequentiehistogram van het laag-frequent plateau.
 (klassebreedte 5 dB)

5.6 De relatie tussen het laag-frequent plateau en het hoog-frequent plateau

Om het patroon van de slechthorendheid vast te leggen wordt vervolgens de relatie tussen het laag- en hoog-frequent plateau beschouwd. Figuur 5.9 geeft deze relatie weer bij audiogramtype 0,1 en 2B (338 audiogrammen). Het blijkt dat de waarde van het laag-frequent plateau pas toeneemt als het hoog-frequent plateau 75-80 dB bedraagt.

In de fase waarin de waarde van het hoog-frequent plateau snel toeneemt tot 50 dB blijft die van het laag-frequent plateau op een niveau lager dan 20 dB; dat wil zeggen dat het gehoor bij de lage frequenties vrijwel normaal is. Als het hoog-frequent plateau toeneemt van 50 naar 80 dB wordt de waarde van het laag-frequent plateau nauwelijks groter. Zodra echter het hoog-frequent plateau 80 dB overschrijdt treedt bij het grootste deel van de audiogrammen een toename van het laag-frequent plateau op. Wanneer het hoog-frequent plateau de waarde van 105 dB heeft bereikt bedraagt het laag-frequent plateau op enkele uitzonderingen na 40 dB of meer.



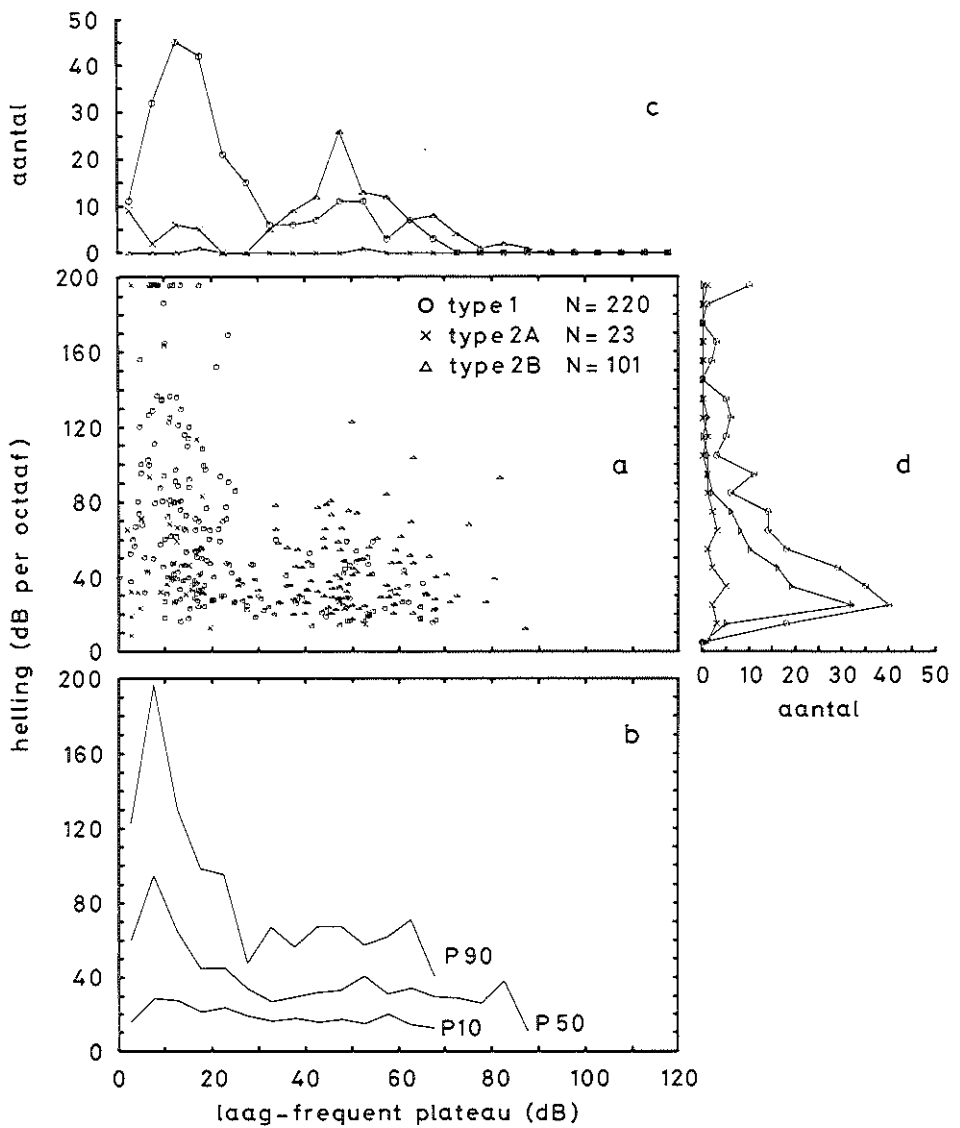
Figuur 5.10 Relatie tussen de helling en het hoog-frequent plateau bij audiogramtype 1 en 2B (n=321):
 a spreidingsdiagram
 b percentiellijnen P 10, P 50 en P 90
 c frequentiehistogram van het hoog-frequent plateau
 d frequentiehistogram van de helling.
 (klassebreedte 5 dB respectievelijk 10 dB per octaaf)

5.7 De helling

Tussen het hoog-frequent en het laag-frequent plateau bevindt zich in de audiogramcurve een helling. Deze helling wordt achtereenvolgens ten opzichte van het hoog-frequent plateau en ten opzichte van het laag-frequent plateau beschouwd.

In figuur 5.10 is de relatie tussen de helling en het hoog-frequent plateau bij type 1 en 2B weergegeven (321 audiogrammen). Hieruit blijkt dat de helling sterk uiteenloopt indien het hoog-frequent plateau tussen 20 en 50 dB is gelegen. Wanneer het tussen circa 50 en 80 dB ligt komen naast steile ook slappe hellingen voor. Wordt het hoog-frequent plateau groter dan 80 dB dan komen, op enkele uitzonderingen na, geen steile hellingen meer voor.

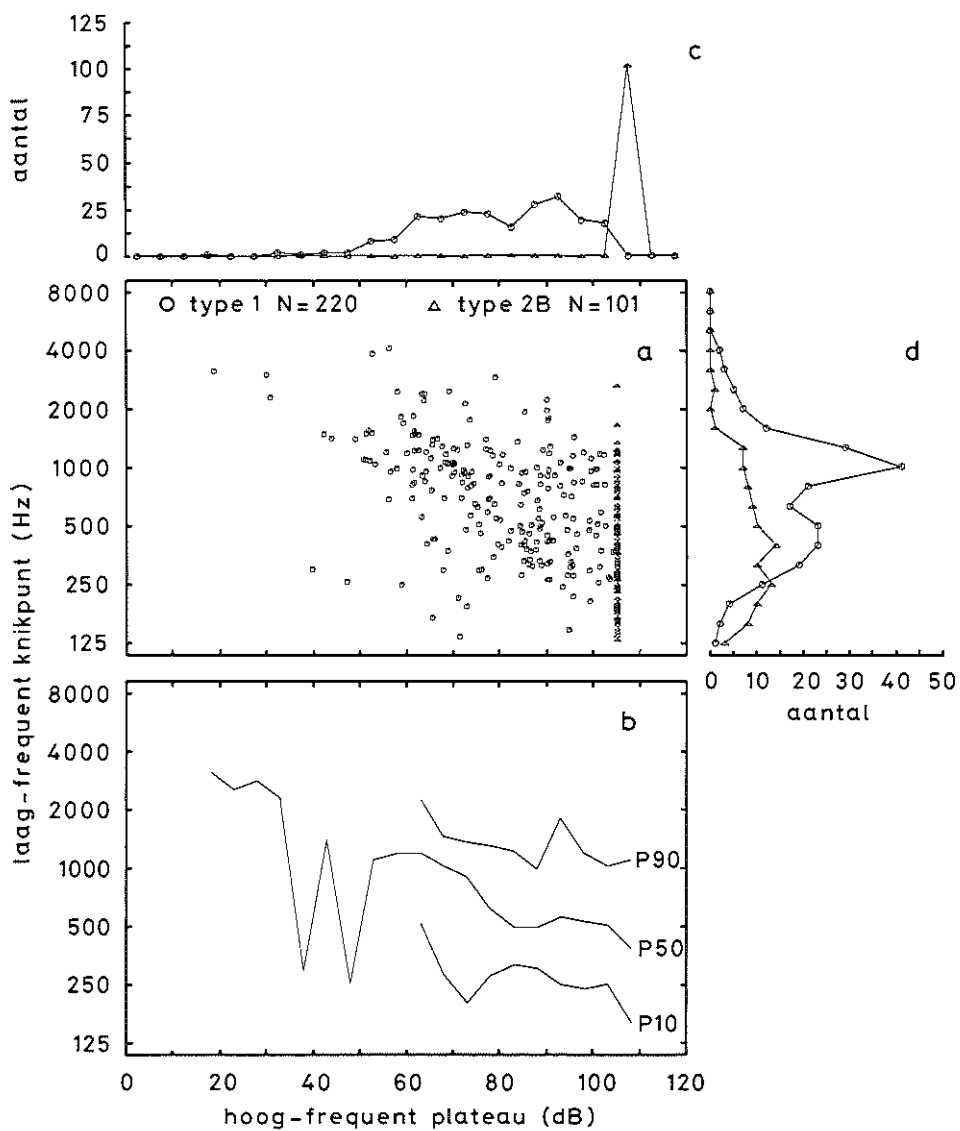
Aan de hand van het frequentiehistogram van de helling (figuur 5.10d) werd nagegaan of een bepaalde helling vaker voorkomt bij type 1 dan wel bij type 2B. Dit blijkt niet het geval behalve dat hellingen groter dan 80 dB per octaaf vrijwel uitsluitend bij type 1 aangetroffen worden. Opvallend is dat hellingen van 20 - 40 dB per octaaf bij beide typen veruit het meest voorkomen.



Figuur 5.11 Relatie tussen de helling en het laag-frequent plateau bij audiogramtype 1, 2A en 2B (n=344):
 a spreidingsdiagram
 b percentiellijnen P 10, P 50 en P 90
 c frequentiehistogram van het laag-frequent plateau
 d frequentiehistogram van de helling.
 (klassebreedte 5 dB respectievelijk 10 dB per octaaf)

Figuur 5.11 geeft bij type 1, 2A en 2B de relatie weer tussen de helling en het laag-frequent plateau (344 audiogrammen). Zoals blijkt wordt de helling geleidelijk minder steil als het niveau van het laag-frequent plateau toeneemt. Bij een waarde kleiner dan 25 dB (een nagenoeg normaal gehoor bij de lage frequenties) komen zowel steile als slappe hellingen voor. Hierboven blijft de grootte van de helling vrijwel constant 20 - 40 dB per octaaf. Bij een laag-frequent plateau boven circa 40 dB neemt in enkele audiogrammen de steilheid van de helling weer toe, dit geldt voornamelijk voor audiogramtype 2B.

Samenvattend geldt dat de grootte van de helling meestal 20 - 40 dB per octaaf is, ongeacht het niveau van zowel het hoog- als het laag-frequent plateau. Steilere hellingen worden hoofdzakelijk gevonden bij een hoog-frequent plateau tussen 50 en 80 dB met een normaal gehoor bij de lage frequenties. Wanneer zowel het hoog- als het laag-frequent plateau toeneemt wordt de helling slapper. Als het gehoorverlies bij de hoge frequenties groter is dan 105 dB en het laag-frequent plateau groter dan circa 40 dB is wordt de helling in een aantal audiogrammen weer steiler.



Figuur 5.12 Relatie tussen het laag-frequent knikpunt en het hoog-frequent plateau bij audiogramtype 1 en 2B (n=321);
 a spreidingsdiagram
 b percentielijnen P 10, P 50 en P 90
 c frequentiehistogram van het hoog-frequent plateau
 d frequentiehistogram van het laag-frequent knikpunt.
 (klassebreedte 5 dB respectievelijk $\frac{1}{3}$ octaaf)

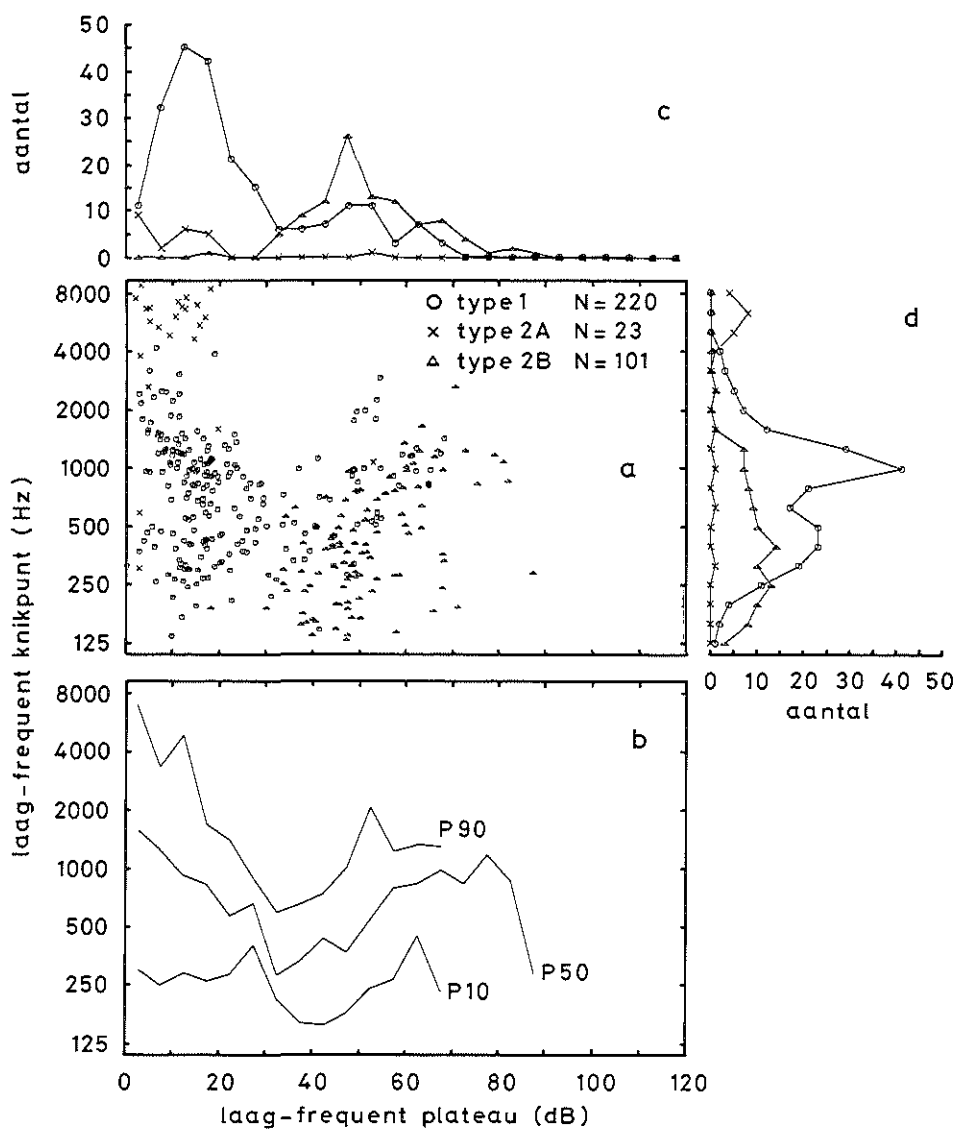
5.8 Het laag-frequent knikpunt

Om de plaats van de helling te bepalen werd zowel het laag- als het hoog-frequent knikpunt berekend. Het laag-frequent knikpunt is gedefinieerd als de frequentie waarbij de waarde van de kromme 3 dB onder die van het laag-frequent plateau ligt (pagine 47). Dit knikpunt wordt zowel ten opzichte van het hoog- als laag-frequent plateau als de helling bestudeerd.

In figuur 5.12 is de relatie tussen het laag-frequent knikpunt en het hoog-frequent plateau weergegeven bij type 1 en 2B (321 audiogrammen). Hieruit blijkt dat bij toename van het hoog-frequent plateau het laag-frequent knikpunt van hogere naar lagere frequenties verschuift.

Voor type 1 geldt dat wanneer het hoog-frequent plateau kleiner dan 50 dB is het laag-frequent knikpunt, op een enkele uitzondering na, boven 1500 Hz ligt. Als de waarde van het plateau groter wordt verschuift het laag-frequent knikpunt geleidelijk naar lagere frequenties (figuur 5.12b), hoewel er een grote spreiding wordt aangetroffen (figuur 5.12a). De suggestie wordt gewekt dat de verdeling van het laag-frequent knikpunt (figuur 5.12d) tweetoppig is met een smalle verdeling voornamelijk bij 1000 Hz en een bredere tussen 250 en 500 Hz. Met behulp van de χ^2 -toets blijkt echter dat deze tweetoppigheid niet significant is.

Voor type 2B wordt een laag-frequent knikpunt gezien tussen 250 en 1500 Hz met een vrij vlakke verdeling.

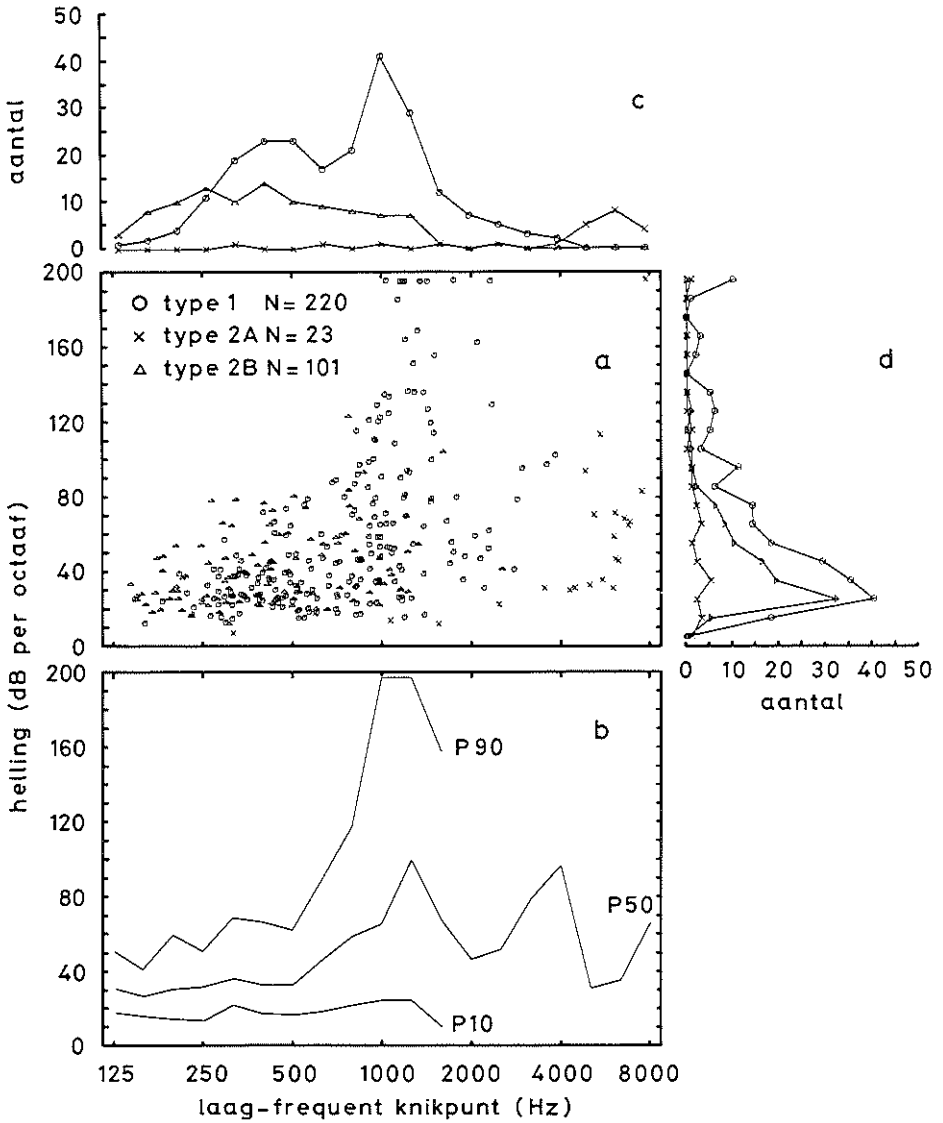


Figuur 5.13 Relatie tussen het laag-frequent knikpunt en het laag-frequent plateau bij audiogramtype 1, 2A en 2B (n=344);
 a spreidingsdiagram
 b percentiellijnen P 10, P 50 en P 90
 c frequentiehistogram van het laag-frequent plateau
 d frequentiehistogram van het laag-frequent knikpunt.
 (klassebreedte 5 dB respectievelijk $\frac{1}{2}$ octaaf)

Figuur 5.13 geeft de relatie weer tussen het laag-frequent knikpunt en het laag-frequent plateau bij type 1, 2A en 2B (344 audiogrammen). Zoals blijkt treedt bij toename van het laag-frequent plateau een sterke verschuiving op van het laag-frequent knikpunt naar lagere frequenties. Wordt het laag-frequent plateau groter dan 40 dB dan schuift het laag-frequent knikpunt weer terug naar hogere frequenties (figuur 5.13b).

Bij type 2A blijkt het laag-frequent knikpunt boven 4000 Hz te liggen.

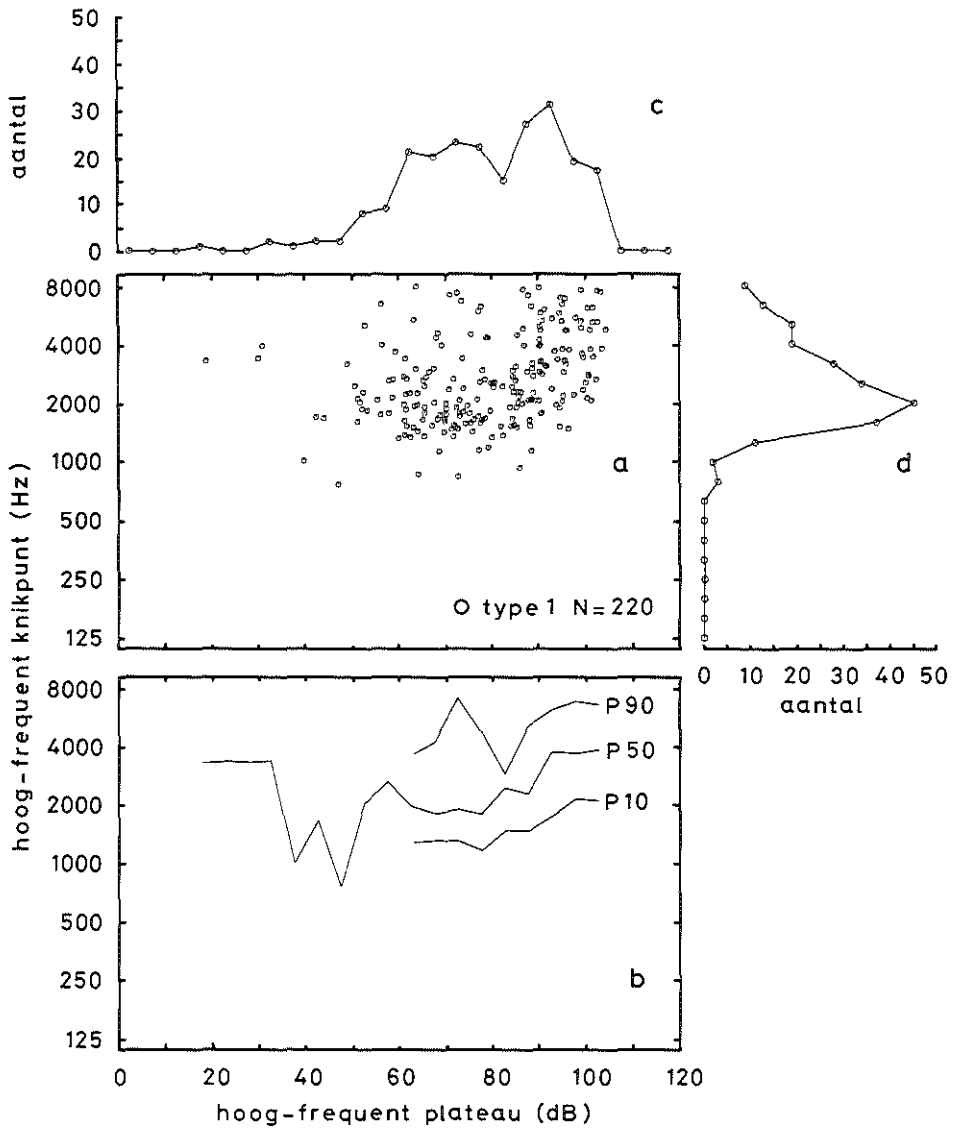
Voor type 1 geldt dat het laag-frequent knikpunt sterk varieert voor een laag-frequent plateau kleiner dan 25 dB; het bevindt zich voornamelijk tussen 250 en 1500 Hz. Wanneer het laag-frequent plateau tussen 25 en 40 dB ligt bevindt het knikpunt zich tussen circa 250 en 1000 Hz. Als het laag-frequent plateau 40 dB overschrijdt treedt een "terugverschuiven" van het laag-frequent knikpunt op naar hogere frequenties. Dit opvallende verschijnsel wordt zowel voor type 1 als 2B gevonden.



Figuur 5.14 Relatie tussen de helling en het laag-frequent knikpunt bij audiogramtype 1, 2A en 2B (n=344):
 a spreidingsdiagram
 b percentiellijnen P 10, P 50 en P 90
 c frequentiehistogram van het laag-frequent knikpunt.
 d frequentiehistogram van de helling
 (klassebreedte $\frac{1}{3}$ octaaf respectievelijk 10 dB per octaaf)

Als laatste wordt de relatie beschouwd tussen de helling en het laag-frequent knikpunt. Deze is in figuur 5.14 bij type 1, 2A en 2B weergegeven (344 audio-grammen). Het blijkt dat hellingen groter dan 80 dB een laag-frequent knikpunt hebben tussen 1000 en 2000 Hz (type 1). Voor slappe hellingen wordt een breed gebied gevonden. Bij type 1 ligt het laag-frequent knikpunt dan voornamelijk tussen 250 en 1500 Hz.

Samenvattend geldt dat het laag-frequent knikpunt voornamelijk boven 4000 Hz ligt, als de slechthorendheid zich begint te manifesteren (type 2A). Wanneer het hoog-frequent plateau kleiner dan 50 dB is ligt het laag-frequent knikpunt boven 1500 Hz. Neemt het hoog-frequent plateau verder toe dan schuift het laag-frequent knikpunt naar lagere frequenties. Als de helling steil is ligt het laag-frequent knikpunt tussen 1000 en 2000 Hz; bij slappere hellingen varieert het tussen 250 en 1500 Hz. Bij een verdere toename van de slechthorendheid waarbij een gehoorverlies bij de lage frequenties ontstaat verschuift het laag-frequent knikpunt en ligt dan tussen 250 en 1000 Hz. Wanneer het laag-frequent plateau toeneemt boven 40 dB treedt een "terugverschuiven" van het laag-frequent knikpunt naar hogere frequenties op.



Figuur 5.15 Relatie tussen het hoog-frequent knikpunt en het hoog-frequent plateau bij audiogramtype I (n=220);
 a spreidingsdiagram
 b percentielijnen P 10, P 50 en P 90
 c frequentiehistogram van het hoog-frequent plateau
 d frequentiehistogram van het hoog-frequent knikpunt.
 (klassebreedte 5 dB respectievelijk $\frac{1}{3}$ octaaf)

5.9 Het hoog-frequent knikpunt

Tenslotte wordt het hoog-frequent knikpunt beschouwd. Dit is gedefinieerd als de frequentie waarbij de waarde van de kromme 3 dB boven die van het hoog-frequent plateau ligt. Dit punt kan alleen voor type 1 berekend worden (tabel 5.1).

De relatie tussen het hoog-frequent knikpunt en het hoog-frequent plateau is weergegeven in figuur 5.15 bij type 1 (220 audiogrammen). Hieruit blijkt dat het hoog-frequent knikpunt hoofdzakelijk bij 2000 Hz blijft liggen voor een plateauwaarde tot circa 80 dB. Neemt het plateau verder toe dan lijkt er sprake van een verschuiving van het hoog-frequent knikpunt naar hogere frequenties.

De relaties met het laag-frequent plateau, de helling en het laag-frequent knikpunt leveren geen andere gezichtspunten op dan hierboven reeds beschreven.

5.10 Fasen van de gehoorverslechtering (figuur 5.16)

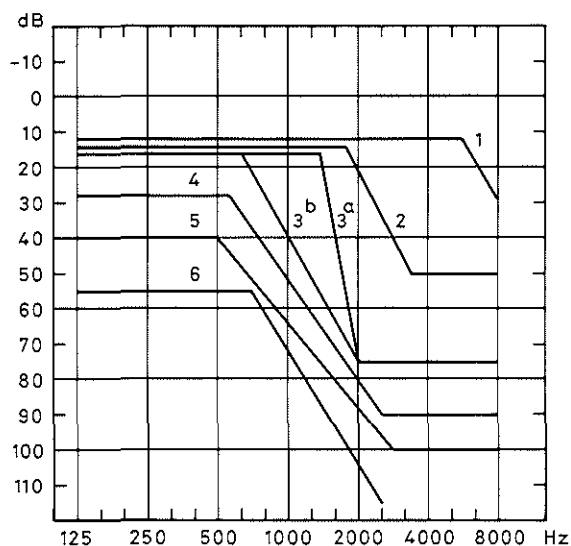
De slechthorendheid manifesteert zich aanvankelijk als een hoge-tonenverlies (type 2A) met een laag-frequent knikpunt boven 4000 Hz (curve 1).

Vervolgens ontstaat een hoog-frequent plateau. Dit neemt sprongsgewijze toe tot 50 dB, terwijl het gehoor bij de lage frequenties normaal blijft (curve 2).

Hierna neemt de waarde van het hoog-frequent plateau toe tot circa 70-80 dB. In deze fase komen zowel steile (curve 3a) als slappe (curve 3b) hellingen voor. Het laag-frequent knikpunt ligt bij steile hellingen tussen 1000 en 2000 Hz. Bij slappe hellingen bevindt het zich tussen 250 en 1500 Hz. Het hoog-frequent knikpunt ligt in beide gevallen voornamelijk bij 2000 Hz.

Bij verdere progressie ontstaat geleidelijk een gehoorverlies bij de lage frequenties. De helling is in het merendeel van de gevallen slap (curve 4). In deze fase blijft het laag-frequent knikpunt in het gebied tussen 250 en 1500 Hz liggen, terwijl het hoog-frequent knikpunt naar hogere frequenties verschuift.

Vervolgens treedt een sprongsgewijze toename van de waarde van het laag-frequent plateau naar 40 dB op. De helling is slap; het laag-frequent knikpunt bevindt zich tussen 250 en 1000 Hz en het hoog-frequent knikpunt is bij hogere frequenties gelegen (curve 5).



Figuur 5.16 Fasen van de gehoorverslechtering.

Als het laag-frequent plateau verder toeneemt komt het hoog-frequent plateau buiten het meetbereik te liggen (type 2B). De helling heeft de neiging weer steiler te worden (curve 6) en het laag-frequent knikpunt schuift naar hoger gelegen frequenties (1000 Hz).

Het tempo waarin de diverse fasen worden doorlopen, wisselt. Patiënten die een snelle progressie laten zien hebben omstreeks het vijfde jaar een gehoorverlies bij de hoge frequenties ontwikkeld; het lage-tonenverlies ontstaat omstreeks het vijftiende jaar. De eindfase kan al op het twintigste tot vijfentwintigste jaar bereikt worden. Bij anderen verloopt de progressie langzaam. Voor het vijftiende jaar is bij alle patiënten het gehoorverlies bij de hoge tonen ontstaan; het lage-tonenverlies heeft zich voor het veertigste jaar ontwikkeld. Omstreeks het zestigste jaar is het eindstadium bereikt.

HOOFDSTUK 6

PROGRESSIE VAN DE SLECHTHORENDHEID BIJ DIVERSE SUBGROEPEN

6.1 Inleiding

Na de analyse van het verloop van de slechthorendheid bij de aangedane familieleden leek het interessant na te gaan in hoeverre verschillen in progressie aanwezig zijn bij diverse subgroepen. Onderzocht werden eventuele verschillen in progressie tussen:

1. de generaties;
2. het rechter en linker oor;
3. mannen en vrouwen;
4. de familietakken.

Hiertoe werden de vijf karakteristieken van het audiogram, het hoog- en laag-frequent plateau, de helling, het laag- en hoog-frequent knikpunt beschouwd.

6.2 De progressie bij de verschillende generaties

Zoals uit de stamboom blijkt omvat de familie zes generaties. De eerste generatie bestaat uit één patiënt van wie slechts anamnestiche gegevens bekend zijn. De zesde generatie was nog te jong om betrouwbaar gemeten te kunnen worden. Alleen van de tweede, derde, vierde en vijfde generatie werden audiometrische gegevens verkregen. Tussen deze generaties werd het verschil in progressie nader beschouwd. Hiertoe werden de vijf karakteristieken van het audiogram bestudeerd.

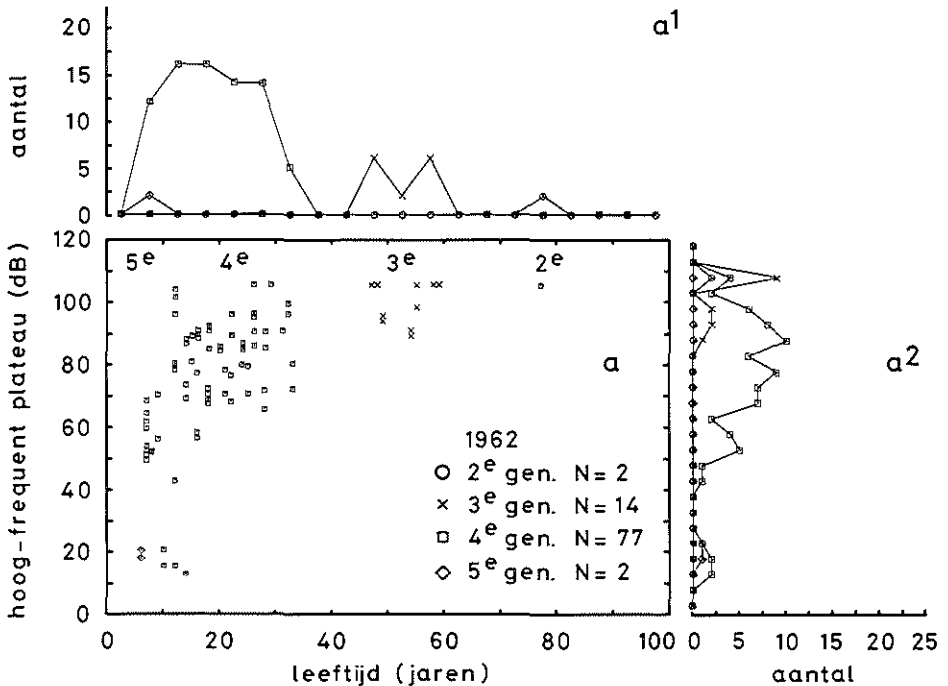
De relatie tussen het hoog-frequent plateau en de leeftijd voor deze generaties is in figuur 6.1 weergegeven voor het onderzoek van 1962, 1968 en 1978. Zoals blijkt is de leeftijdsopbouw van de generaties duidelijk verschillend (figuur 6.1; a¹, b¹, c¹). Als gevolg hiervan is een werkelijke vergelijking van de progressie per generatie niet mogelijk.

De tweede generatie is alleen in het onderzoek van 1962 vertegenwoordigd en wel met één patiënt.

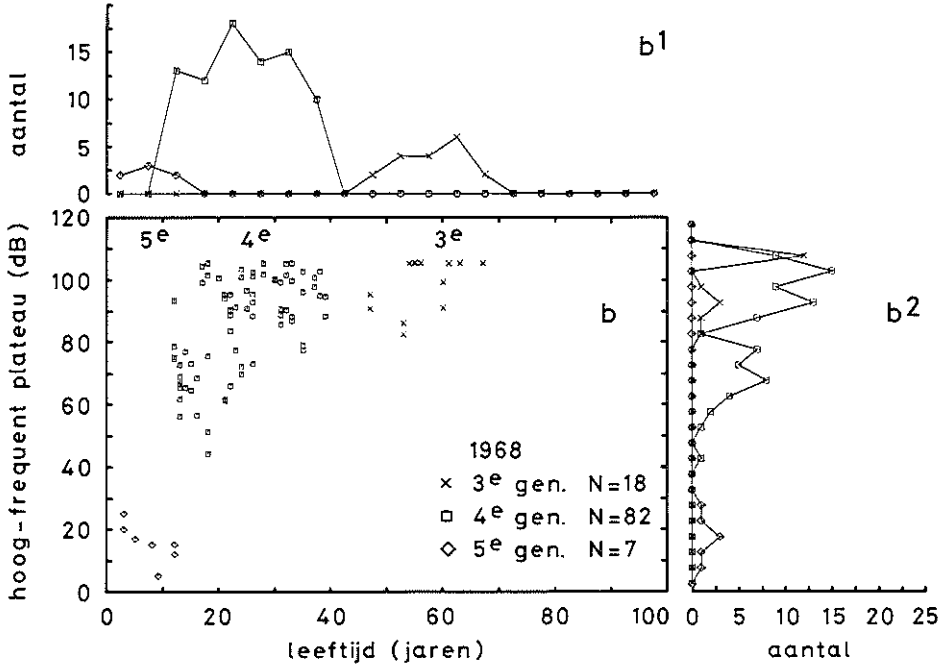
In de derde generatie is gedurende de drie onderzoeken een geringe toename van het hoog-frequent plateau zichtbaar (figuur 6.1; a, b, c), daar deze patiënten bij het onderzoek van 1962 reeds ouder dan 45 jaar waren.

In de vierde en grootste generatie is sprake van een matige toename (figuur 6.1; a², b², c²) met een grote spreiding.

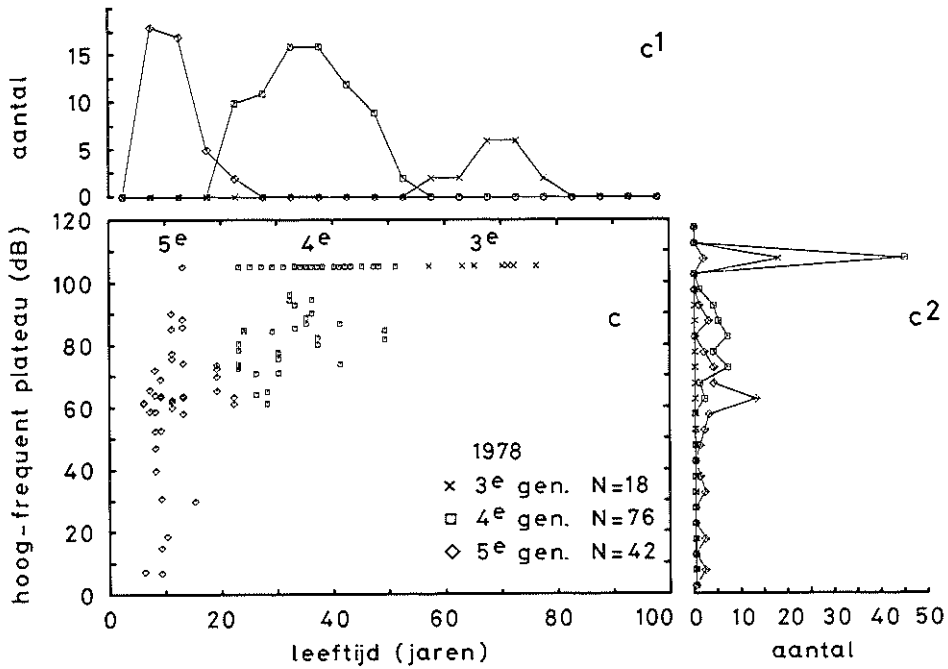
Ook in de vijfde generatie wordt een grote variatie gezien: de meeste patiënten hebben bij het onderzoek van 1978 een waarde van het plateau groter dan 50 dB ontwikkeld.



Figuur 6.1 Relatie tussen het hoog-frequent plateau en de leeftijd bij audiogramtype 0, 1 en 2B voor de tweede, derde, vierde en vijfde generatie in het onderzoek van 1962 (a), 1968 (b) en 1978 (c). (klassebreedte 5 jaar respectievelijk 5 dB)



Figuur 6.1 b Onderzoek 1968



Figuur 6.1 c Onderzoek 1978

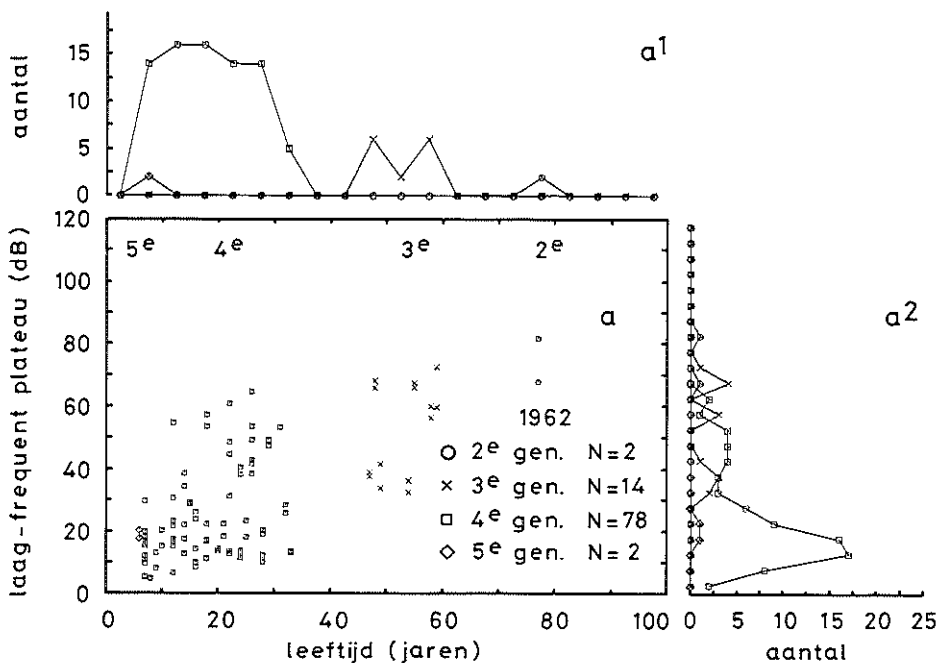
In figuur 6.2 is de relatie tussen het laag-frequent plateau en de leeftijd voor de generaties weergegeven voor het onderzoek van 1962, 1968 en 1978. In de derde generatie treedt nauwelijks meer toename van het laag-frequent plateau op (figuur 6.2; a, b, c).

In de vierde generatie zijn twee groepen audiogrammen te onderscheiden; de ene met een laag-frequent plateau kleiner dan circa 25 dB, de andere met een plateau groter dan 40 dB. In figuur 6.2; a², b², c² is een verschuiving gedurende de onderzoeken te zien naar een plateauwaarde groter dan 40 dB.

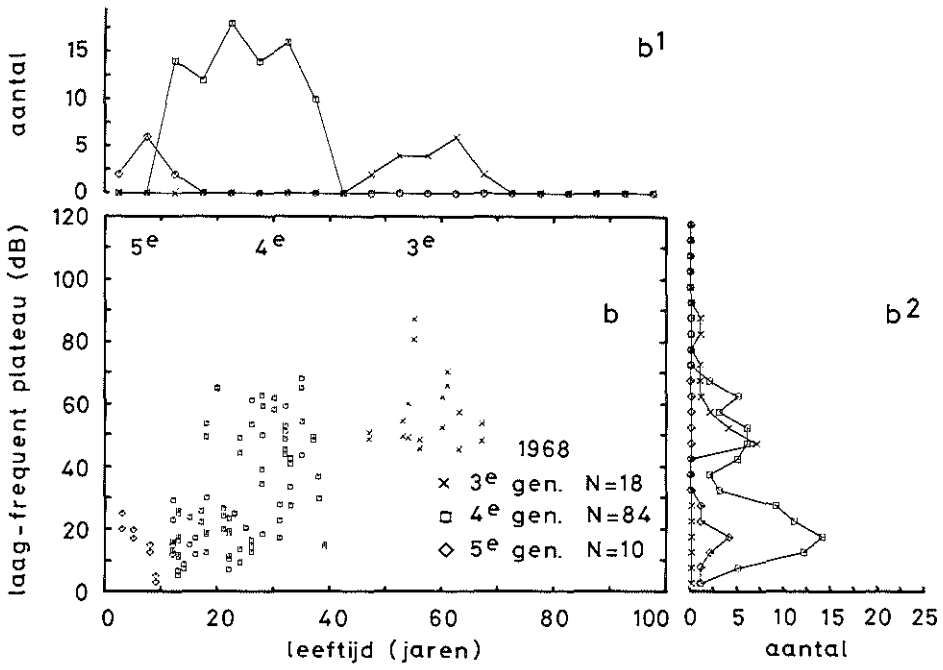
De vijfde generatie laat op twee patiënten na nog geen laag-frequent plateau groter dan 20 dB zien; het gehoorverlies in de lage frequenties treedt pas na het twaalfde jaar op (pagina 61).

Onderzoek van de helling, het laag- en hoog-frequent knikpunt leveren nauwelijks relevante uitkomsten op ten aanzien van de gestelde vraag.

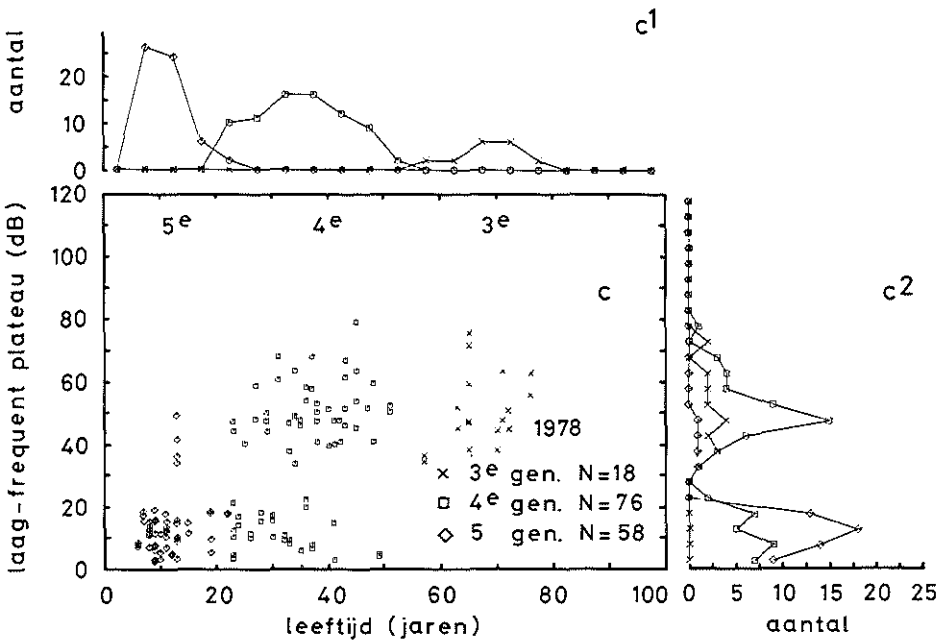
Geconstateerd dient te worden dat met de thans beschikbare gegevens nog geen uitspraak mogelijk is aangaande de vraag of er verschil in progressie aanwezig is bij de verschillende generaties.



Figuur 6.2 Relatie tussen het laag-frequent plateau en de leeftijd bij audiogramtype 0.1, 2A en 2B voor de tweede, derde, vierde en vijfde generatie in het onderzoek van 1962 (a), 1968 (b) en 1978 (c). (klassebreedte 5 jaar respectievelijk 5 dB)



Figuur 6.2 b Onderzoek 1968

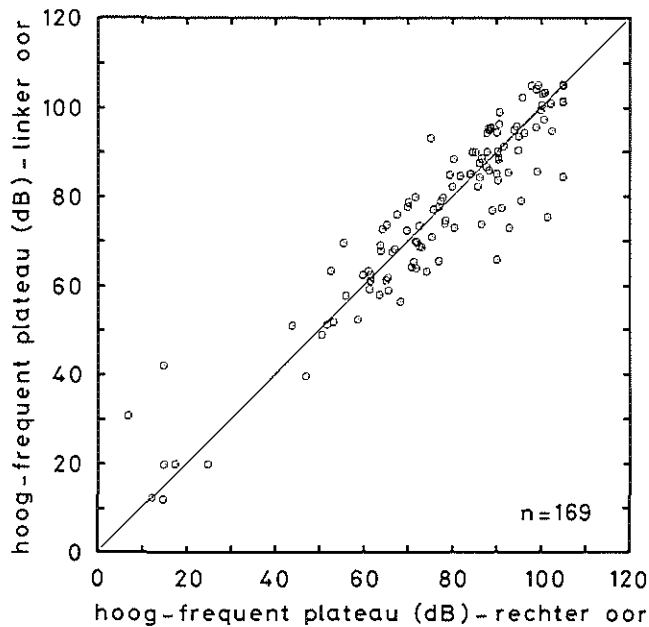


Figuur 6.2 c Onderzoek 1978

6.3 De progressie bij het rechter en linker oor

De vijf karakteristieken van het audiogram bij de rechter en linker oren werden vergeleken. In figuur 6.3 is de waarde van het hoog-frequent plateau voor het rechter en linker oor weergegeven. Er blijkt geen rechts-links verschil aanwezig te zijn. Dit was voor de overige karakteristieken evenmin het geval.

De statistische bewerking werd met de rangtekentoets (Siegel, 1956) verricht; hierbij werd geen significant verschil gevonden ($p > 0,05$).

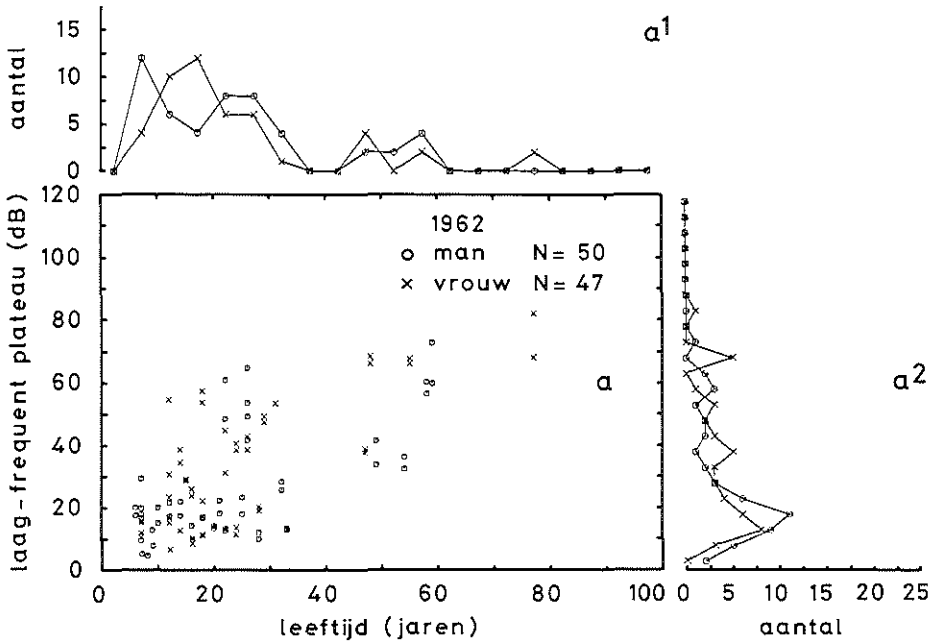


Figuur 6.3 Hoog-frequent plateau voor het rechter en linker oor (n=169).

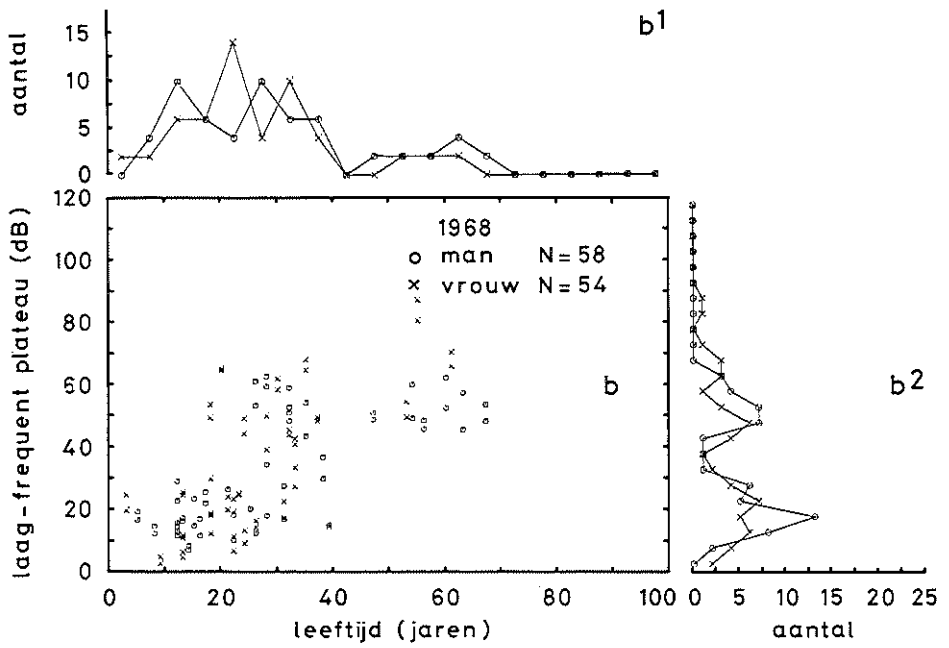
6.4 De progressie bij mannen en vrouwen

Om het gedrag van de slechthorendheid voor mannen en vrouwen te kunnen vergelijken werd de leeftijdsopbouw van beide geslachten bestudeerd daar de progressie afhankelijk is van de leeftijd. Zoals uit figuur 6.4; a¹, b¹, c¹ te zien valt blijkt de leeftijdsopbouw voor mannen en vrouwen niet verschillend (U-toets van Mann-Whitney $p > 0,05$).

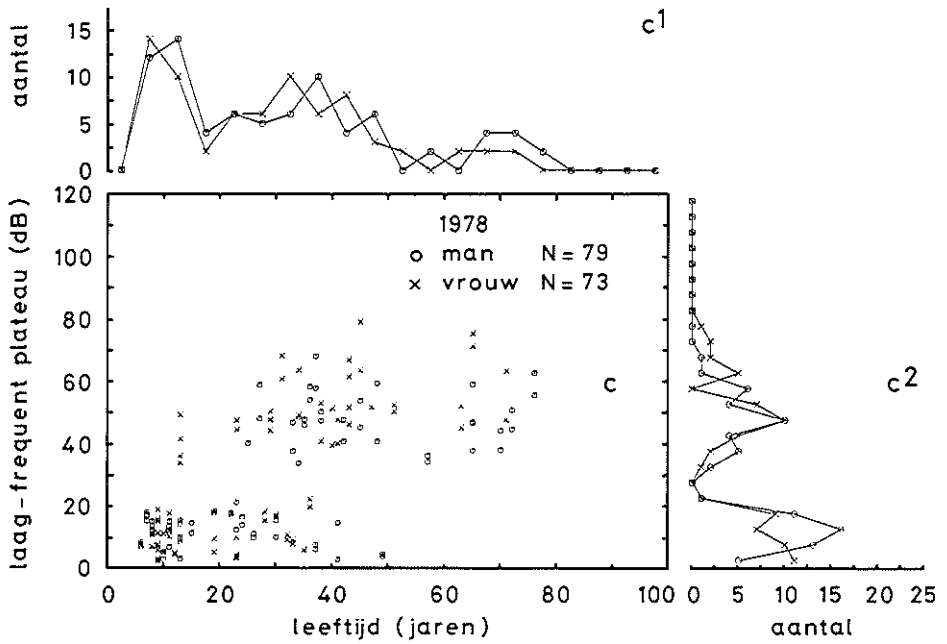
Er werden geen verschillen gevonden ten aanzien van het hoog-frequent plateau, de helling, het laag- en hoog-frequent knikpunt bij mannen en vrouwen. De waarde van het laag-frequent plateau is evenwel boven het veertigste jaar bij vrouwen groter dan bij mannen (figuur 6.4; a, b, c).



Figuur 6.4 Relatie tussen het laag-frequent plateau en de leeftijd bij audiogramtype 0. I. 2A en 2B voor mannen en vrouwen in het onderzoek van 1962 (a), 1968 (b) en 1978 (c). (klassebreedte 5 jaar respectievelijk 5 dB)



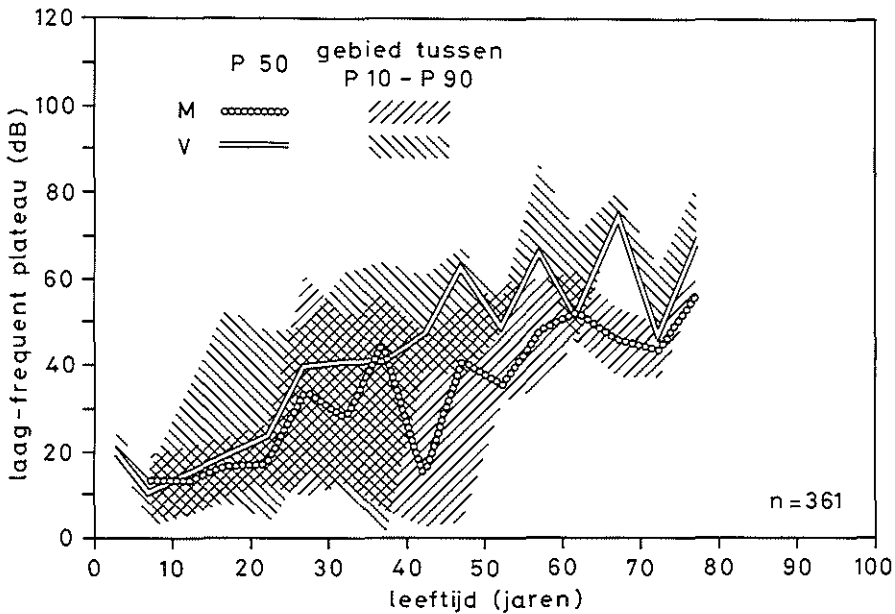
Figuur 6.4 b Onderzoek 1968



Figuur 6.4 c Onderzoek 1978

Tevens wordt dit geïllustreerd in figuur 6.5 waarin de P 50 en het gebied tussen de P 10 en P 90 voor de relatie tussen het laag-frequent plateau en de leeftijd bij de drie onderzoeken zijn weergegeven (361 audiogrammen).

Na het veertigste jaar treedt een zekere divergentie op tussen de percentiellijnen voor mannen en vrouwen. Met behulp van de U-toets van Mann-Whitney (Siegel, 1956) bleek dat boven het veertigste jaar alleen de waarde van het laag-frequent plateau voor vrouwen significant hoger is dan voor mannen ($p < 0,05$).



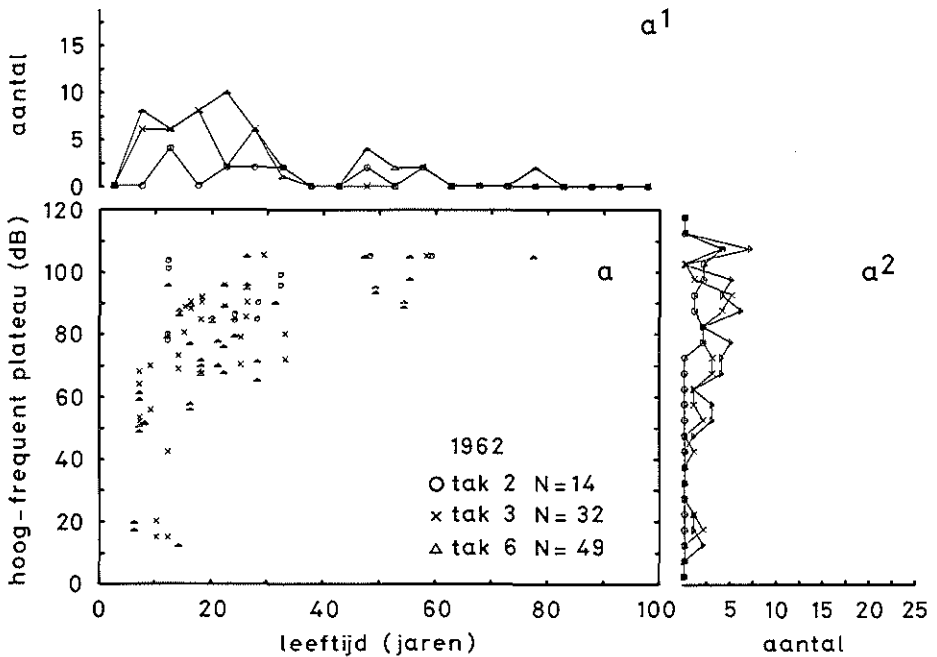
Figuur 6.5 Relatie tussen het laag-frequent plateau en de leeftijd bij de drie onderzoeken; aangegeven is de P 50 en het gebied tussen de P 10 en de P 90 voor mannen en vrouwen (n=361). (klassebreedte 5 jaar)

6.5 De progressie bij de verschillende familietakken

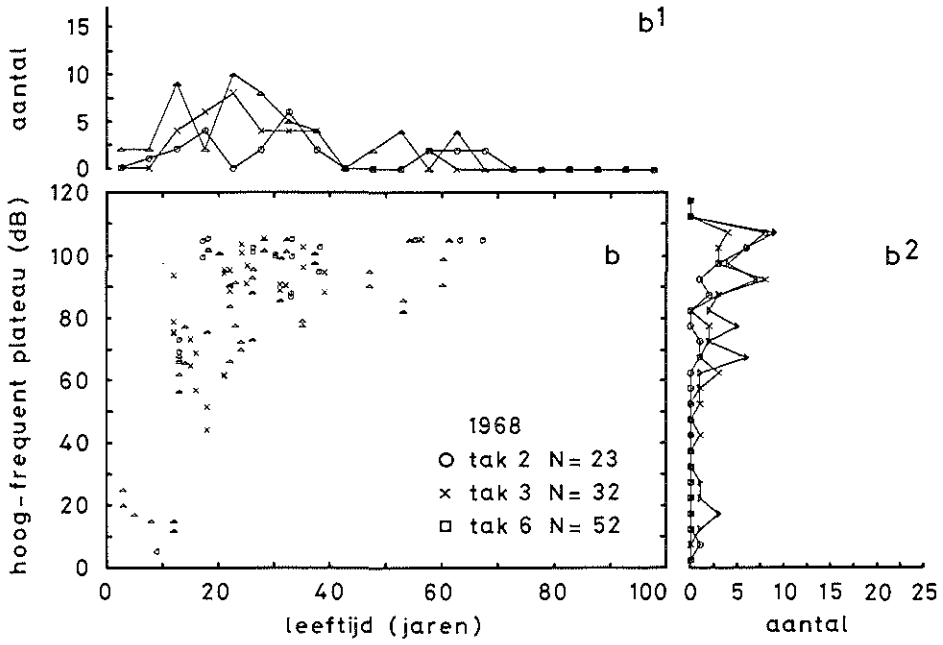
De familie bestaat uit zes hoofdtakken. In de eerste, vierde en vijfde tak worden uitsluitend goedgehoorden aangetroffen. Slechthorenden komen alleen in de tweede, derde en zesde tak voor. In deze takken werd de progressie bestudeerd.

De leeftijdsopbouw van de drie aangedane takken is niet verschillend zoals blijkt uit figuur 6.6; a¹, b¹, c¹ (toets van Kruskal-Wallis $p > 0,05$).

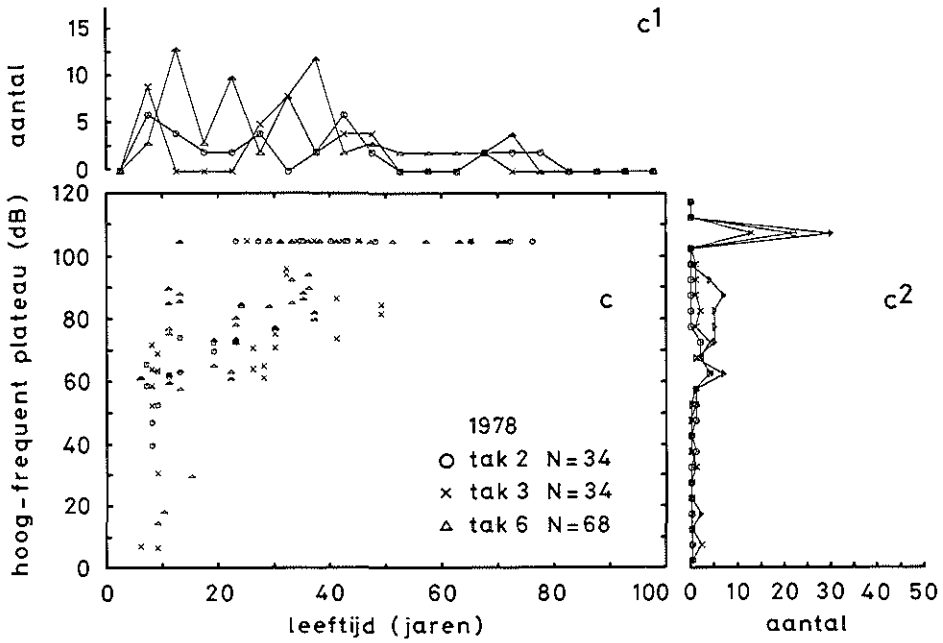
De relatie tussen het hoog-frequent plateau en de leeftijd voor de drie aangedane takken is voor het onderzoek van 1962, 1968 en 1978 weergegeven in figuur 6.6. Hieruit blijkt dat in de tweede tak een grotere waarde van het hoog-frequent plateau wordt gevonden dan in de derde en zesde tak. Dit werd met de toets van Kruskal-Wallis (Siegel, 1956) bevestigd ($p < 0,05$).



Figuur 6.6 Relatie tussen het hoog-frequent plateau en de leeftijd bij audiogramtype 0, 1 en 2B voor de tweede, derde en zesde tak in het onderzoek van 1962 (a), 1968 (b) en 1978 (c). (klassebreedte 5 jaar respectievelijk 5 dB)



Figuur 6.6 b Onderzoek 1968

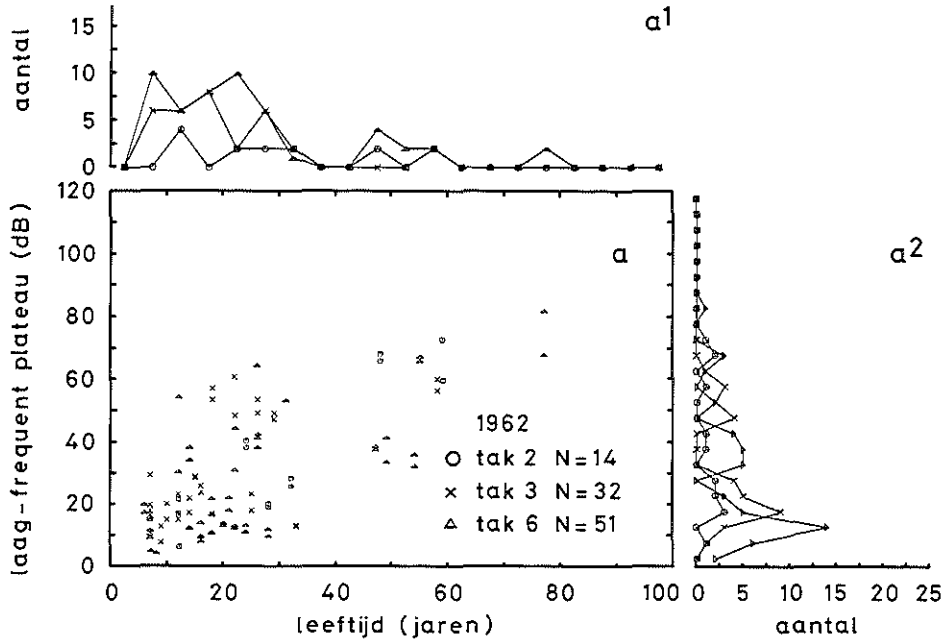


Figuur 6.6 c Onderzoek 1978

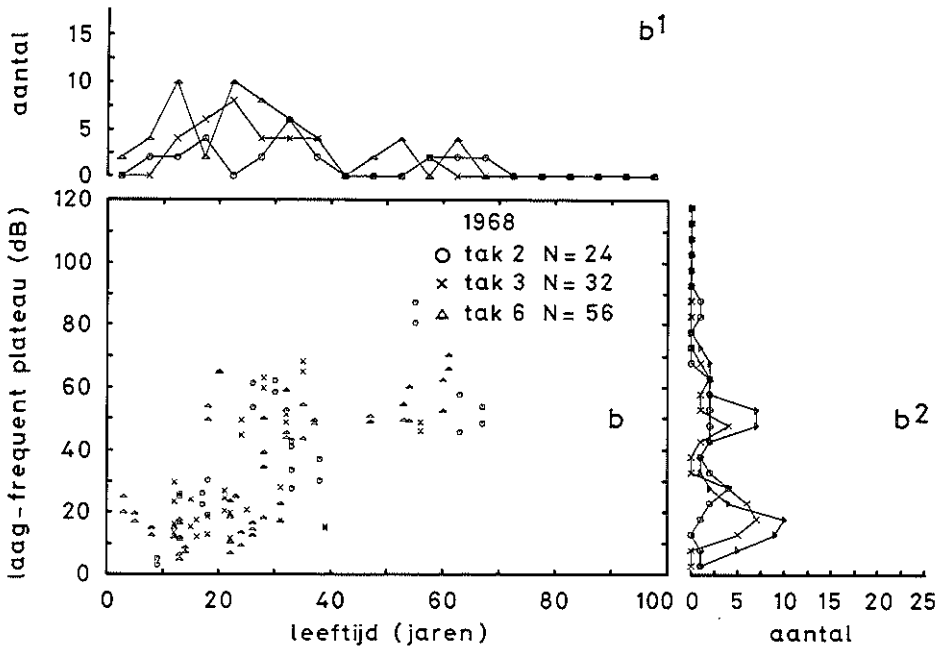
In figuur 6.7 is de relatie tussen het laag-frequent plateau en de leeftijd voor de drie aangedane takken voor het onderzoek van 1962, 1968 en 1978 weergegeven. Het blijkt dat het laag-frequent plateau in de tweede tak een grotere waarde heeft dan in de derde en in de zesde tak. Dit werd bevestigd met de toets van Kruskal-Wallis ($p < 0,05$).

Zoals vermeld op pagina 85 blijkt boven het veertigste jaar de waarde van het laag-frequent plateau bij vrouwen groter dan bij mannen. Nagegaan werd of de grotere waarde van het laag-frequent plateau in de tweede tak veroorzaakt werd door een ongelijke verdeling van mannen en vrouwen in deze tak. De toets van Kruskal-Wallis werd apart voor mannen en vrouwen uitgevoerd. Hierbij bleek dat zowel voor mannen als voor vrouwen een grotere waarde van het hoog- en laag-frequent plateau werd gevonden ($p < 0,05$).

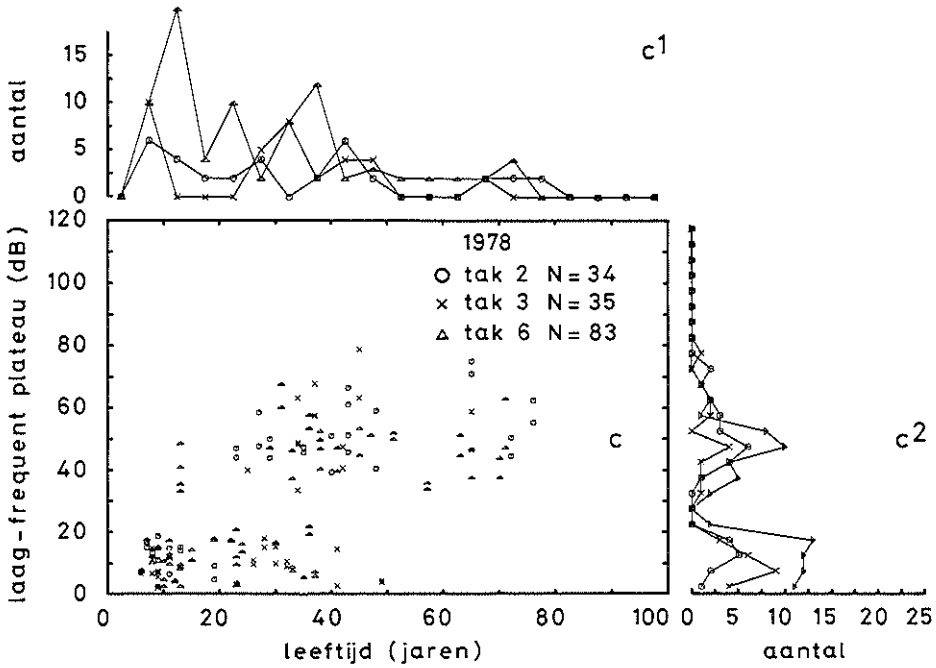
Er kan gesteld worden dat in de tweede tak een grotere waarde van zowel het hoog- als het laag-frequent plateau wordt gevonden hetgeen op een sterkere progressie lijkt te berusten.



Figuur 6.7 Relatie tussen het laag-frequent plateau en de leeftijd bij audiogramtype 0, 1, 2A en 2B voor de tweede, derde en zesde tak in het onderzoek van 1962 (a), 1968 (b) en 1978 (c). (klassebreedte 5 jaar respectievelijk 5 dB)



Figuur 6.7 b Onderzoek 1968



Figuur 6.7 c Onderzoek 1978

6.6 Conclusie

Het onderzoek naar de verschillen in progressie bij de verschillende subgroepen leverde de volgende resultaten op:

1. er zijn op dit moment nog onvoldoende gegevens om een eventueel verschil in progressie bij de diverse generaties te kunnen vaststellen;
2. de progressie voor het rechter en linker oor is identiek;
3. 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;
4. de progressie is in de tweede tak zowel voor het hoog- als voor het laag-frequent plateau groter dan in de derde en zesde tak.

GENETISCHE BEVINDINGEN

7.1 Inleiding

Bij het ontstaan van slechthorendheid kunnen erfelijke, niet-erfelijke en milieufactoren of combinaties hiervan een rol spelen. Erfelijke slechthorendheid kan zowel aangeboren zijn (vanaf de geboorte aanwezig) als op latere leeftijd optreden. Hierdoor is het onderzoek naar de oorzaak van erfelijke slechthorendheid gecompliceerd.

Erfelijke afwijkingen die tot gehoorverlies kunnen leiden zijn:

1. genmutaties, welke de volgende overervingswijzen kunnen vertonen:
 - a. autosomaal-dominant
 - b. autosomaal-recessief
 - c. sex-gebonden;
2. chromosoomafwijkingen;
3. multifactorieel bepaalde afwijkingen.

Na het eerste onderzoek in 1962 bleek er een autosomaal-dominante overerving met volledige penetrantie bij de bestudeerde familie. Deze bevinding werd bij het tweede onderzoek in 1968 bevestigd. Nagegaan zal worden of deze conclusie na het onderzoek van 1978 gehandhaafd kan blijven.

Bij autosomaal-dominante overerving treedt vaak een niet volledige penetrantie op. Er is een aantal heterozygoten die de aandoening wel aan hun nakomelingen overdragen terwijl zij zelf geen klinisch waarneembare verschijnselen vertonen. Tevens kan de mate waarin het gemuteerde gen tot uitdrukking komt in het fenotype van de heterozygoot wisselen. Er kan dus een variatie in genexpressie optreden (McKusick, 1972).

Behalve deze variatie in expressie wordt soms een grote variatie in beginleeftijd van de eerste verschijnselen gevonden.

Deze aspecten van dominante overerving worden betrokken bij de analyse van de genetische resultaten.

In het onderzoek van 1962 werd in de zesde tak een vijftal personen met een congenitale pendelnystagmus gevonden. Dit werd in samenwerking met het Oogziekenhuis te Rotterdam nader bestudeerd (pagina 102).

7.2 Onderzoek en resultaat

7.2.1 Dominantie

Het percentage slechthorende nakomelingen van 15 jaar en ouder van slechthorende ouders werd bepaald. De leeftijdsgrens van 15 jaar werd gekozen omdat vanaf deze leeftijd bij alle aangedane familieleden een begin van de progressie van het hoog-frequent plateau werd gevonden (pagina 59). Vastgesteld werd dat de slechthorendheid zich steeds voor deze leeftijd manifesteert. De percentages slechthorende nakomelingen van 15 jaar en ouder van slechthorende ouders voor ieder van de onderzoeken van 1962, 1968 en 1978 zijn weergegeven in tabel 7.1.

Tabel 7.1 Percentage slechthorende nakomelingen van 15 jaar en ouder van slechthorende ouders in het onderzoek van 1962, 1968 en 1978.

	aantal slechthorende nakomelingen van 15 jaar en ouder van slechthorende ouders	totaal aantal nakomelingen van 15 jaar en ouder van slechthorende ouders	percentage slechthorende nakomelingen van 15 jaar en ouder van slechthorende ouders
1962	50	102	49
1968	64	126	51
1978	78	153	51

Zoals blijkt is circa de helft van het aantal nakomelingen van 15 jaar en ouder van slechthorende ouders aangedaan.

Uit de stamboom, opgesteld naar aanleiding van het onderzoek van 1978, blijkt dat de slechthorendheid in elke generatie voorkomt zonder een generatie over te slaan (met mogelijk één uitzondering, pagina 95). Tevens blijkt dat niet aangedane nakomelingen van slechthorende ouders de aandoening niet overdragen.

Er is derhalve sprake van een dominante overerving in de onderzochte familie.

7.2.2. Geslachtsverdeling

Als volgende aspect werd beschouwd hoe de slechthorendheid over de geslachten is verdeeld. Met behulp van de χ^2 -toets voor twee steekproeven met één vrijheidsgraad (Emery, 1976) werd berekend of eventuele verschillen in geslachtsverdeling statistisch significant zijn.

In tabel 7.2 is de geslachtsverdeling van de nakomelingen van 15 jaar en ouder van slechthorende ouders voor het onderzoek van 1962, 1968 en 1978 weergegeven.

Tabel 7.2 Geslachtsverdeling van de nakomelingen van 15 jaar en ouder van slechthorende ouders voor het onderzoek van 1962, 1968 en 1978 met de χ^2 -waarde.

	aantal slechthorende mannelijke en vrouwelijke nakomelingen van 15 jaar en ouder van slechthorende ouders		aantal normaalhorende mannelijke en vrouwelijke nakomelingen van 15 jaar en ouder van slechthorende ouders		χ^2 -waarde
	M	V	M	V	
1962	28	22	26	26	0,17*
1968	34	30	29	33	0,29*
1978	42	36	34	41	1,12*

* niet significant

Het bleek dat de slechthorendheid gelijkelijk bij mannen en vrouwen voorkomt; er is derhalve een autosomale overerving.

Om een eventueel effect van intra-uteriene factoren op te sporen is het progressiebeeld van nakomelingen van aangedane moeders vergeleken met dat van nakomelingen van aangedane vaders. Met behulp van de toets van Kruskal-Wallis bleek dat nakomelingen van aangedane moeders een grotere waarde van het hoog-frequent plateau lieten zien dan nakomelingen van aangedane vaders ($p < 0,05$). Voor het laag-frequent plateau werd geen verschil gevonden ($p > 0,05$). De nakomelingen van aangedane moeders waren echter gemiddeld ouder ($p < 0,05$). Hierdoor kon geen uitspraak worden gedaan over een eventueel verschil in progressie bij nakomelingen van aangedane vaders en die van aangedane moeders.

7.2.3 Penetrantie en variatie in expressie

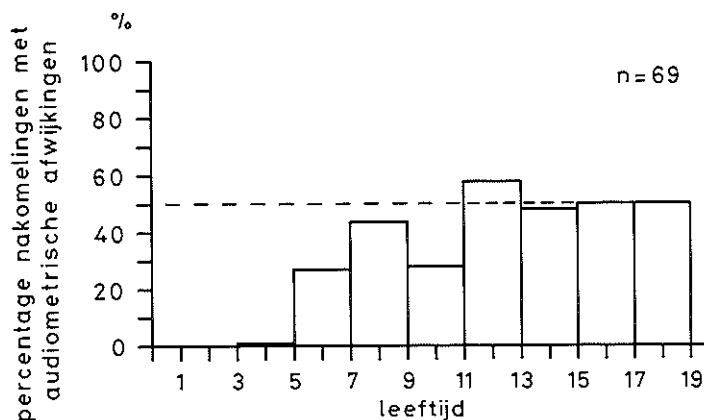
Op één uitzondering na, patiënt V 217, hebben alle slechthorenden een slechthorende ouder.

Patiënt V 217, een meisje van 9 jaar tijdens het onderzoek van 1978, bleek een matig ernstige perceptieslechthorendheid voor de hoge tonen te hebben (pagina 101). Het audiogram vertoont grote overeenkomst met de slechthorendheid zoals die in de familie voorkomt. Bij haar moeder, IV 180, werd evenwel een normaal gehoor gevonden. Er lijkt dus mogelijk sprake van variatie in genexpressie.

Op grond van deze resultaten kan worden gesteld dat de penetrantie van het gen nagenoeg 100% is.

7.2.4 Beginleeftijd

Vervolgens werd de variatie in de beginleeftijd van de slechthorendheid bestudeerd. In figuur 7.1 is het percentage nakomelingen met audiometrische afwijkingen voor de diverse leeftijdsklassen tot 19 jaar weergegeven.



Figuur 7.1 Percentage nakomelingen (n=69) tot het negentiende jaar met audiometrische afwijkingen van slechthorende ouders. (klassebreedte 2 jaar)

Zoals blijkt worden vanaf het vijfde jaar audiometrische afwijkingen gevonden. Na het elfde jaar heeft ongeveer 50% van de nakomelingen van slechthorende ouders een gehoorverlies ontwikkeld. Er zijn echter twee patiënten bij wie de slechthorendheid later ontstaat (pagina 99). Vanaf het vijftiende jaar heeft 50% van de nakomelingen van slechthorende ouders audiometrische afwijkingen ontwikkeld.

7.3 Discussie en genetisch advies

Het overervingspatroon van de bestudeerde slechthorendheid is autosomaal-dominant met een penetrantie die nagenoeg 100% is.

Op grond van de analyse naar de beginleeftijd kan worden gesteld dat het audiogram na het vijftiende jaar een voorspellende waarde heeft ten aanzien van het dragerschap van deze aandoening. Zoals vermeld in paragraaf 1.2 blijkt de beginleeftijd bij de in de literatuur beschreven families te variëren van de eerste decade tot de vijfde decade.

Behalve de beginleeftijd kan ook het tempo waarin de fasen van de gehoorverslechtering worden doorlopen sterk verschillen. Het eindstadium kan op diverse leeftijden bereikt worden. In deze eindfase wordt geen meetbare gehoordrempel meer gevonden in het hoog-frequent gebied terwijl het gehoorverlies bij de lage frequenties wisselend is.

Daar van een aantal dominant erfelijke ziekten bekend is dat aangedane nakomelingen van een aangedane moeder eerder en ernstiger verschijnselen vertonen dan nakomelingen van een aangedane vader werd in deze familie het effect van intra-uteriene factoren bestudeerd. Aan de hand van de progressie van de slechthorendheid bij nakomelingen van slechthorende moeders en nakomelingen van slechthorende vaders bleek dat nakomelingen van aangedane moeders een grotere waarde van het hoog-frequent plateau hadden dan nakomelingen van aangedane vaders. De waarde van het laag-frequent plateau was voor beide groepen identiek. Daar de nakomelingen van aangedane moeders gemiddeld ouder waren kan geen uitspraak worden gedaan over het effect van intra-uteriene factoren.

In de twee eerste onderzoeken werden geen goedgehoorde familieleden met slechthorende nakomelingen aangetroffen. In het derde onderzoek echter werd één geval waargenomen (patiënt IV 180) waarbij hoogstwaarschijnlijk sprake is van variatie in genexpressie. De penetrantie lijkt dus nagenoeg 100%. Voor het genetisch advies betekent dit dat een normaal audiogram, gemaakt na het vijftiende jaar, een vrijwel absolute zekerheid geeft over het niet drager zijn van deze aandoening als de persoon zelf een aangedane ouder heeft.

Uit het onderzoek naar de progressie van de slechthorendheid bij de verschillende subgroepen (generaties, mannen en vrouwen en familietakken) kwam naar voren dat er op dit moment nog geen uitspraak mogelijk is omtrent de vraag of er verschil in progressie bestaat bij de verschillende generaties (paragraaf 6.2). Tot nu toe zijn hiervoor echter geen aanwijzingen. Anticipatie (Murphy en Chase, 1975) lijkt niet aanwezig.

De expressie bleek voor mannen en vrouwen gelijk met uitzondering van het laag-frequent plateau. De waarde hiervan is bij vrouwen boven het veertigste jaar groter dan bij mannen (paragraaf 6.4).

Er werd een gering verschil in de progressie bij de verschillende familietakken gevonden; de tweede tak liet zowel voor het hoog- als het laag-frequent plateau een grotere waarde zien dan de derde en zesde tak (paragraaf 6.5). De verschillen zijn thans nog te klein om met zekerheid aan te kunnen geven in hoeverre andere genen de expressie beïnvloeden van het gen dat betrokken is bij deze slechthorendheid. Het zogenaamde epistasis-fenomeen (Murphy en Chase, 1975) kan derhalve nog niet met zekerheid worden aangetoond.

In de literatuur over erfelijke doofheid werd nimmer een systematisch onderzoek beschreven naar adaptatie, epistasis en intra-uteriene factoren.

Analyse van de genetische aspecten van deze slechthorendheid wordt bemoeilijkt door de beperkte kennis van het hieraan ten grondslag liggende biochemisch en/of chromosomaal defect; ook ontbreken gegevens over de histopathologie. Bestudering van erfelijke slechthorendheid aan de hand van de audiogrammen van de aangedane familieleden is een beperkte benadering. De uiteindelijke verschijningsvorm wordt bestudeerd terwijl kennis van het primaire gendefect of van de biochemische afwijking ontbreekt.

Over het biochemisch defect bij dominant erfelijke ziekten is in de laatste decennia meer bekend geworden.

Vermoed wordt dat het in een aantal gevallen gaat om een genetisch bepaalde afwijking van een structureiwit. De interactie tussen normale moleculen (gecodeerd door een normaal allel) en afwijkende moleculen (gecodeerd door een afwijkend allel) is bepalend voor de hoeveelheid verschijnselen; indien deze interactie wisselt kan een variatie in expressie ontstaan. In vele gevallen ontbreekt echter het inzicht in de moleculaire achtergrond van dominant erfelijke ziekten. Een overzicht van een aantal mogelijke mechanismen wordt gegeven door Vogel en Motulsky (1979). In het huidige onderzoek (hoofdstuk 8) werden geen nadere aanwijzingen gevonden voor een mogelijke afwijking in het metabolisme van organische zuren bij deze vorm van slechthorendheid.

Tijdens het onderzoek stelde met name de jongere generatie herhaaldelijk vragen over de kans op slechthorendheid bij hun nageslacht. Zoals valt af te leiden uit de stamboom was de slechthorendheid bij de eerste generaties geen reden geweest het aantal kinderen te beperken noch om hiervan af te zien.

De kans die een slechthorende heeft om een slechthorend kind te krijgen bedraagt bij elke graviditeit een $\frac{1}{2}$.

De slechthorendheid is vanaf het vijftiende jaar audiometrisch vast te stellen. Gezien de zeer hoge graad van penetrantie is er een uiterst geringe kans dat een familielid drager is van het gen zonder slechthorend te zijn.

Het vroeg stellen van de diagnose is van groot belang voor de verdere school- en/of beroepskeuze. Het is dan ook belangrijk jongeren die een slechthorende ouder hebben tot het vijftiende jaar jaarlijks audiometrisch te onderzoeken.

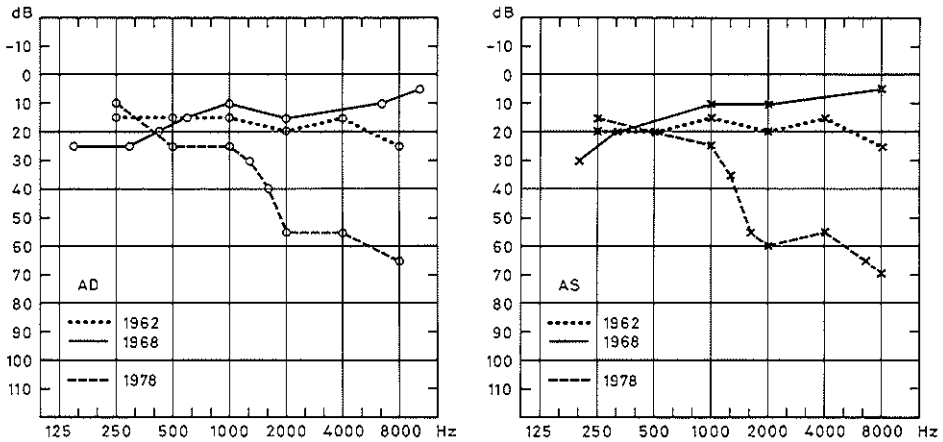
Bij het geven van genetische informatie moet naast de variatie in beginleeftijd ook de variatie in het verloop van de slechthorendheid worden aangegeven.

7.4 Appendix genetische bevindingen

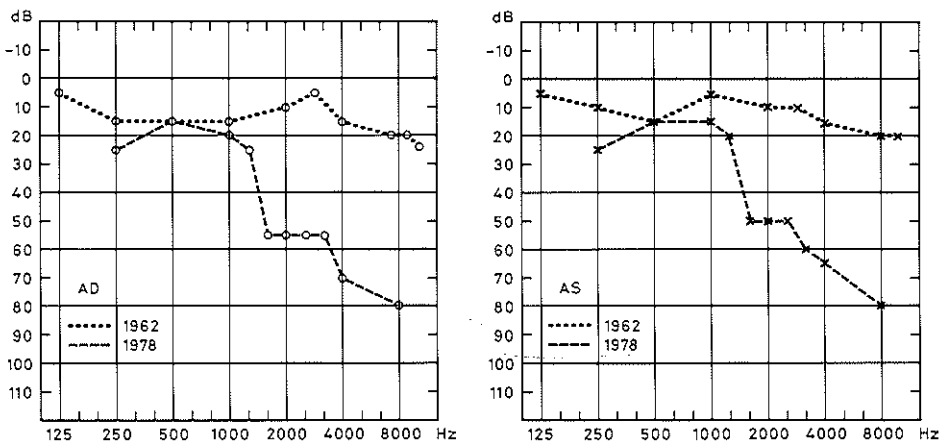
Individuele variatie in de beginleeftijd van de slechthorendheid.

Op pagina 96 werd vermeld dat zich vanaf het vijfde tot het elfde jaar audiometrische afwijkingen ontwikkelen. Nagegaan werd bij welke patiënten de slechthorendheid later ontstond. Dit betrof 2 patiënten; patiënt V 174, 12 jaar, 1968 (figuur 7.2) en patiënt IV 170, 14 jaar, 1962 (figuur 7.3).

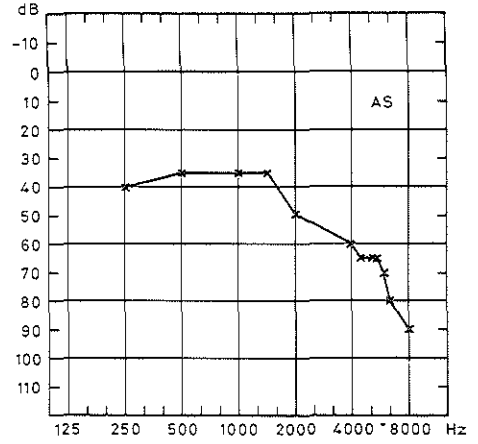
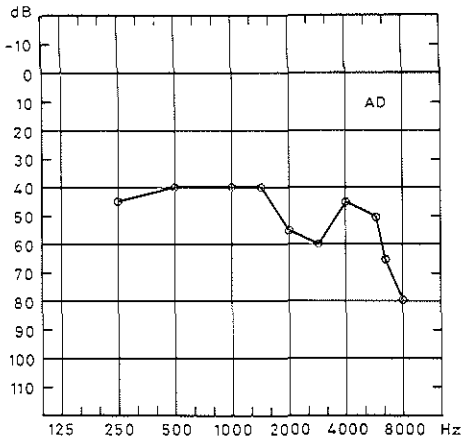
In de latere onderzoeken hebben zij het karakteristieke gehoorverlies ontwikkeld.



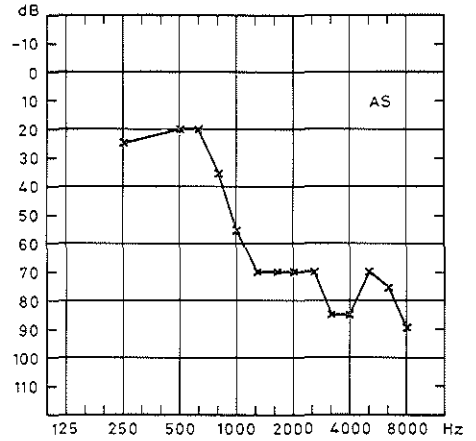
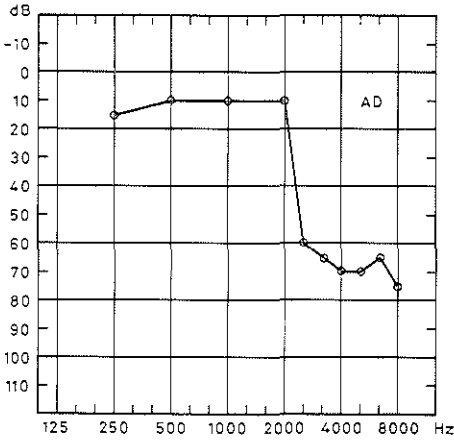
Figuur 7.2 Audiogram van patiënt V 174
AD en AS, 6 jaar, 1962,
12 jaar, 1968,
22 jaar, 1978.



Figuur 7.3 Audiogram van patiënt IV 170
AD en AS, 14 jaar, 1962 en
30 jaar, 1978.



Figuur 7.4 Audiogram van patiënt III 39, 53 jaar, 1962; overleden 1965.



Figuur 7.5 Audiogram van patiënt V 217, 9 jaar, 1978.

Het gezin van patiënt III 39 (figuur 7.6)

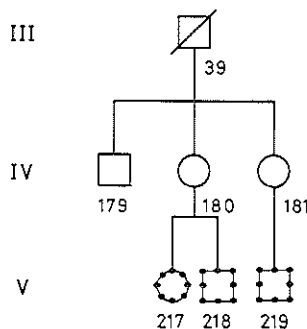
Bij patiënt III 39 (figuur 7.4) die alleen in 1962 werd onderzocht en destijds niet in een van de degeneratiestadia was onder te brengen bestaat twijfel omtrent de diagnose dominant erfelijke progressieve binnenoorslechthorendheid. Zijn oudste dochter, IV 180, is normaalhorend; haar dochter, V 217, heeft een binnenoorslechthorendheid bij de hoge tonen (figuur 7.5); het gehoorverlies is echter niet symmetrisch. De vader van patiëntje V 217 blijkt behalve een lawaaibeschediging geen afwijkingen te hebben; in zijn familie komt geen slechthorendheid voor.

Rekening houdend met de grote heterogeniteit van oorzaken van slechthorendheid lijken drie verklaringen voor deze bevinding mogelijk:

1. patiënt III 39 en zijn kleindochter V 217 lijden aan dominant erfelijke progressieve binnenoorslechthorendheid, terwijl haar moeder IV 180 zonder verschijnselen te vertonen draagster van het gen is;
2. patiënt III 39 heeft een andere eveneens erfelijke vorm van slechthorendheid met een sterke variatie in genexpressie terwijl zijn dochter IV 180 zonder verschijnselen te vertonen draagster van het gen is; zijn kleindochter V 217 toont de manifestatie van het gen;
3. er bestaat geen relatie tussen de slechthorendheid van patiënt III 39 en patiënt V 217.

Welke van deze verklaringen de juiste is valt op grond van de thans beschikbare audiometrische gegevens niet met zekerheid aan te geven. Het is echter van belang de juiste verklaring te kennen in verband met een uitspraak aangaande de penetrantie.

Indien patiënt III 39 niet aan de aandoening lijdt is de penetrantie 100% in de onderzochte familie. Als de patiënten III 39 en V 217 wel als aangedaan worden beschouwd is bij één gendraagster geen manifestatie opgetreden. Dit betekent dat bij het geven van het genetisch advies aan een familielid met een normaal gehoor nog met een uiterst geringe kans rekening moet worden gehouden dat dit familielid toch drager van het gen is.

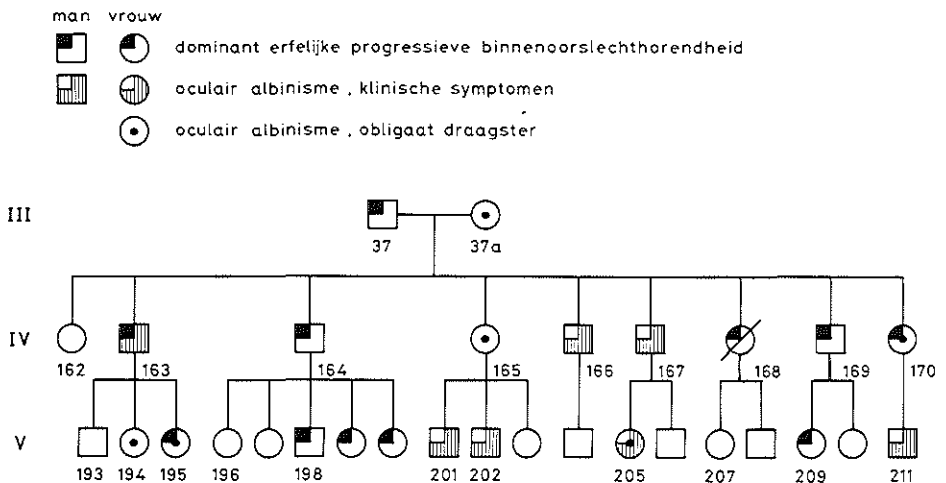


Figuur 7.6 Het gezin van patiënt III 39.

Het gezin van patiënt III 37

Een aantal kinderen en kleinkinderen van patiënt III 37 (figuur 7.7), die zelf slechthorend is, bleek een pendelnystagmus te hebben (Huizing e.a., 1966). Gegevens van het onderzoek, verricht op het Oogziekenhuis te Rotterdam, tonen dat de echtgenote van patiënt III 37 obligaat draagster is van een X-chromosomaal gebonden overervende vorm van oculair albinisme. Drie zoons (IV 163, IV 166 en IV 167) tonen de klinische symptomen waaronder pigmentarmoede van de iris en wisselende pigmentafwijkingen in fundus, nystagmus en een slechte centrale visus. Twee dochters (IV 165 en IV 170) zijn draagster; zij kregen zoons met deze aandoening (V 201, V 202 en V 211); patiënt IV 165 toonde pigmentveranderingen in fundus. Eén van de aangedane mannen (IV 167) kreeg een dochter (V 205) die obligaat draagster is en die tevens klinische symptomen (verminderde visus, nystagmus en pigmentafwijkingen in fundus) vertoont. Dit is mogelijk te verklaren door een preferentiële inactivering van het normale X-chromosoom bij dit meisje.

Het oculair albinisme erft geheel onafhankelijk van de slechthorendheid over; dit laatste vertoont een autosomaal-dominant overervingspatroon. Eén patiënt (IV 163) vertoont beide aandoeningen; de progressie van het gehoorverlies vertoont eenzelfde beeld als bij de andere patiënten met slechthorendheid was aangetroffen.



Figuur 7.7 Het gezin van patiënt III 37

BIOCHEMISCH ONDERZOEK

8.1 Inleiding

Van vele erfelijke afwijkingen is in de laatste decennia het metabole defect bekend geworden. Door toepassing van verbeterde analysemethoden zijn afwijkingen in het stofwisselingspatroon bestudeerd, aanvankelijk op het niveau van metabolieten en vervolgens op het niveau van een bepaald enzymdefect.

Door Jellum, Størseth, Alexander, Helland, Stokke en Teig (1976) werd bij een dertiental patiënten uit de door Teig in 1968 beschreven familie met progressieve hereditaire perceptiedoofheid systematisch de uitscheiding van organische zuren in de urine onderzocht. Dit onderzoek werd verricht met behulp van gaschromatografie en massa-spectrometrie.

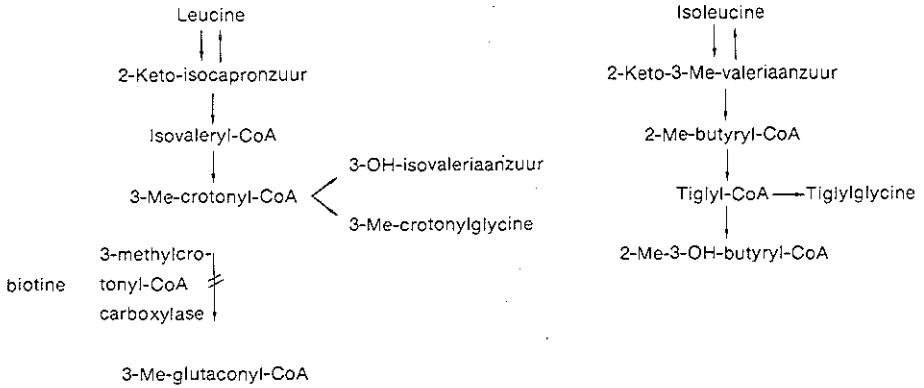
Bij 2 van de 13 slechthorenden werd een sterk verhoogde uitscheiding in de urine gevonden van 3-hydroxyisovaleriaanzuur en 3-methylcrotonylglycine. Aangezien deze metabolieten afbraakproducten zijn van leucine werd één van deze twee patiënten en een normale controle-persoon oraal belast met 20 gram leucine. Hierna bleek de slechthorende patiënt in vergelijking met de controle-persoon een additionele verhoging in de uitscheiding van 3-hydroxyisovaleriaanzuur en 3-methylcrotonylglycine te hebben.

Volgens Jellum e.a. is de gevonden metabole afwijking suspect voor een 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie. In een persoonlijke mededeling suggereerde Teig een mogelijk verband tussen dit enzymdefect en de slechthorendheid.

De opzet van de biochemische studie was te onderzoeken of er in deze familie sprake is van 3-methylcrotonylglycinurie. Een tweede reden tot dit onderzoek was na te gaan of een gendrager voor deze metabole stoornis gevoeliger is voor de slechthorendheid dan een familielid die deze stoornis niet vertoont.

8.2 Metabolisme van leucine en isoleucine

De essentiële aminozuren leucine en isoleucine dienen als bouwstenen voor de eiwitsynthese. Wanneer via de voeding meer leucine en isoleucine wordt aangeboden dan voor eiwitsynthese en handhaving van de bloedspiegel noodzakelijk is, zal dit voor een deel in de urine worden uitgescheiden terwijl een ander deel via een serie afbraakreacties omgezet zal worden in citroenzuurcyclus metabolieten. In figuur 8.1



Figuur 8.1 Metabolisme van leucine en isoleucine.

is een gedeelte van het metabole schema van de afbraak van leucine en isoleucine weergegeven.

3-Methylcrotonyl-CoA, een intermediair metaboliet van de leucine afbraak, wordt bij een gezond persoon met behulp van het biotine afhankelijke enzym 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase omgezet in 3-methylglutaconyl-CoA. Uit de literatuur is een recessief erfelijke stofwisselingsziekte bekend waarbij het enzym 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiënt is en 3-methylcrotonyl-CoA ophoopt. Dit 3-methylcrotonyl-CoA blijkt dan te worden omgezet in 3-hydroxyisovaleriaanzuur en 3-methylcrotonylglycine. Beide metabolieten worden sterk verhoogd in de urine uitgescheiden en er is sprake van 3-hydroxyisovaleriaanacidurie en 3-methylcrotonylglycinurie (Eldjarn e.a., 1970; Gompertz e.a., 1971). In urine van gezonde personen is 3-hydroxyisovaleriaanzuur slechts in geringe mate aanwezig, terwijl 3-methylcrotonylglycine nooit wordt gevonden.

Naast 3-hydroxyisovaleriaanzuur en 3-methylcrotonylglycine scheiden patiënten met 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie ook tiglylglycine uit. Dit tiglylglycine ontstaat uit tiglyl-CoA, een intermediair afbraakproduct van isoleucine. Tiglyl-CoA (2-methylcrotonyl-CoA) is een structuurisomeer van 3-methylcrotonyl-CoA. Het gestapelde 3-methylcrotonyl-CoA remt waarschijnlijk competitief de omzetting van tiglyl-CoA in 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA (Gompertz e.a., 1971).

8.3 Eigen onderzoek

8.3.1 Procedure

Bij een vijftiental leden van de bestudeerde familie werd de organische zuuruitscheiding in de urine onderzocht met behulp van gaschromatografie en massa-spectrometrie. Het onderzoek werd verricht in het stofwisselingslaboratorium van het Sophia Kinderziekenhuis, Erasmus Universiteit Rotterdam.

Deze personen verzamelden tijdens een normaal dieet 24-uurs urine die onmiddellijk ter plaatse werd diepgevroren (-15°C) en in deze toestand naar het stofwisselingslaboratorium werd vervoerd. Op het laboratorium werden de urines diepgevroren bewaard tot het moment van analyse.

Van de 15 onderzochte familieleden waren er 13 slechthorend en 2 goedhorend (tabel 8.1). Allen waren overigens gezond en gebruikten geen geneesmiddelen.

Tabel 8.1 Familieleden waarvan de urine onderzocht werd op de uitscheiding van organische zuren.

stamboomnummer	geslacht (m/v)	leeftijd	dominant erfelijke progressieve binnenoorlechts- horendheid
IV 29	v	40	+
V 45	m	11	+
IV 172	v	41	+
IV 175	m	35	-
IV 178	v	29	-
IV 185	v	33	+
IV 186	v	31	+
IV 188	v	29	+
IV 189	v	23	+
IV 190	m	23	+
III 41	v	63	+
IV 192	v	41	+
IV 194	m	36	+
V 242	v	13	+
V 243	m	11	+

Voor analyse van de organische zuren in urine werd de urine ontdooid, het 24-uurs volume gemeten en de kreatinineconcentratie bepaald. Met geconcentreerd zoutzuur werd 10 ml urine op een pH = 1 gebracht en werden 100 mg ethoxyamine en een hoeveelheid interne standaard (fenylboterzuur) toegevoegd. Het ethoxyamine dient om eventuele ketozen te derivatiseren tot ethoxim en de hoeveelheid interne standaard werd bepaald door de kreatininewaarde.

Na een half uur werd de urine verzadigd met natriumchloride en werden de organische zuren geëxtraheerd met ethylacetaat. De ethylacetaat fractie werd gedroogd met magnesiumsulfaat en drooggedampt met behulp van een Rotavapor. Het residu werd opgenomen in methanol en enkele druppels diethylether werden toegevoegd. Daarna werden de organische zuren bij - 80°C gederivatisiseerd tot methylesters door middel van diazomethaan. Na droogdampen met behulp van een

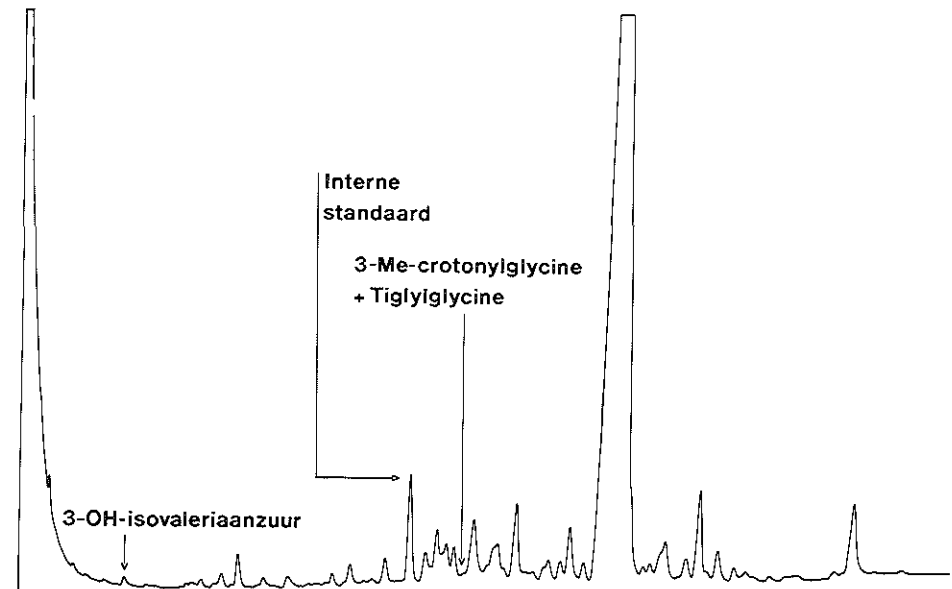
Rotavapor werd het residu opgenomen in methanol. Van deze methanoloplossing werden één à twee microliters geïnjecteerd in de gaschromatograaf. Identificatie van de gaschromatogrampieken vond plaats door massa-spectrometrie.

De gebruikte apparatuur bestond uit:

1. een Hewlett Packard gaschromatograaf type 5750 met FID en N₂ detector;
2. een Varian 1400 gaschromatograaf;
3. een Varian-MAT CH7A massa-spectrometer;
4. een Varian 620/L-100 computer.

8.3.2 Resultaten

Bij geen van de onderzochte familieleden werd een verhoogde uitscheiding in de urine gevonden van 3-hydroxyisovaleriaanzuur en 3-methylcrotonylglycine. Figuur 8.2 geeft als illustratie het normale gaschromatogram weer van organische zuren in de urine van patiënt IV 172.



Figuur 8.2 Gaschromatogram van organische zuren in de urine van patiënt IV 172.

Zoals blijkt is het 3-hydroxyisovaleriaanzuur niet detecteerbaar en zeker niet verhoogd. Op de plaats waar 3-methylcrotonylglycine en eventuele tiglylglycine zouden moeten worden gevonden wordt geen piek aangetroffen.

Met behulp van massa-spectrometrie konden deze verbindingen evenmin worden aangetoond.

8.4 Discussie

Bij de onderzochte familieleden waarvan er 13 slechthorend en 2 goedhorend zijn, werd geen abnormale uitscheiding in de urine van organische zuren gevonden. Uit het onderzoek van Jellum bleek dat slechts 2 van de 13 patiënten met progressieve hereditaire perceptiedoofheid uit de door Teig onderzochte familie een sterk verhoogde uitscheiding hadden van 3-hydroxyisovaleriaanzuur en 3-methylcrotonylglycine, mogelijk ten gevolge van een 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie. Uit het feit dat slechts 2 van de 13 patiënten een abnormale organische zuuruitscheiding lieten zien lijkt een verband tussen de metabole stoornis en de slechthorendheid minder waarschijnlijk. In de literatuur zijn echter patiënten met 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie beschreven die tevens slechthorend waren. Bovendien is bekend dat 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie een autosomaal recessief overervende aandoening is, terwijl de erfelijke progressieve binnenoorslechthorendheid op een autosomaal-dominant overervingspatroon berust.

In hoeverre een heterozygoot voor 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie een verhoogde gevoeligheid voor het optreden van deze slechthorendheid heeft was in dit onderzoek niet na te gaan. Heterozygoten met dit stofwisselingsdefect zouden mogelijk met een eiwitbelasting zijn aan te tonen; daar echter bij geen van de onderzochte familieleden enig meetbare afwijking werd gevonden leek een dergelijk onderzoek niet gerechtvaardigd.

De bevindingen van Jellum e.a. dienen als een toevalsbevinding te worden beschouwd.

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.

SUMMARY

In this thesis a form of dominant progressive hereditary sensorineural hearing impairment as it appears in a single Dutch family with 105 affected members is described. The first examination of the family in 1962 revealed a characteristic pattern of hearing deterioration. The pattern of inheritance was concluded to be autosomal dominant with a complete penetrance. The family was examined again in 1968 and the previous conclusions were confirmed. A third examination was carried out in 1978. The aims of this renewed study were:

1. a mathematical analysis of the development of the hearing loss;
2. an analysis of possible differences between the audiometric patterns of the following subgroups:
 - a. different generations
 - b. right ear and left ear
 - c. males and females
 - d. different branches of the family;
3. a re-evaluation of the genetic aspects;
4. a biochemical study of a suggested metabolic defect.

A review of the different classifications of hereditary hearing loss is given in chapter 1, which also contains a summary of the literature concerning dominant progressive sensorineural hearing impairment with no associated abnormalities, especially the audiometric and pathological findings.

The results of the previous studies (1962, 1968) are presented in chapter 2, with particular emphasis on the progression and the characteristics of the hearing loss. The autosomal dominant inheritance with complete penetrance is discussed.

The procedure in the third examination is described in chapter 3, as follows:

1. case history;
2. routine ENT examination;
3. pure tone audiogram;
4. urine tests.

The techniques for analysing the hearing losses are given in chapter 4. The first method, which describes the audiogram by its mean high and low frequency losses, gives a broad outline of the progression of the hearing impairment.

The second method, a principal component analysis, yields two factors which

represent respectively the high and low frequency losses. The results are comparable with those of the first method.

The third method involves fitting a curve to the audiogram, which can then be characterised by the parameters of the fitted function. The most suitable function is the hyperbolic tangent, $f(x) = a + b \operatorname{tgh}(c + dx)$, the variable x being the frequency expressed as the number of octaves above 250 Hz. Five characteristics can be distinguished:

1. the high frequency plateau;
2. the low frequency plateau;
3. the slope;
4. the low cut-off frequency;
5. the high cut-off frequency.

Use of this method makes possible a detailed description of the development of the hearing loss.

The development of the hearing loss is described in chapter 5. The audiograms are first classified according to the presence or absence of these various characteristics. The hearing impairment starts as a high frequency loss with a low cut-off frequency above 4000 Hz.

The high frequency loss then jumps rapidly to 50 dB, while hearing in the low frequency range remains normal.

As a next step the high frequency loss increases to 70-80 dB. At this stage the slope of the audiogram may be either steep or shallow. The low cut-off frequency in audiograms with steep slopes is found to lie between 1000 and 2000 Hz while in audiograms with a shallow slope it lies between 250 and 1500 Hz. The high cut-off frequency lies near 2000 Hz.

Deterioration progresses as a gradual increase in the low frequency loss. The slope is shallow. The low cut-off frequency lies between 250 and 1500 Hz while the high frequency cut-off moves to higher frequencies.

At the next stage the low frequency loss rapidly grows to 40 dB; the slope remains shallow. The low cut-off frequency lies between 250 and 1000 Hz while the high cut-off remains at the higher frequencies.

With further increase in the low frequency loss the high frequency loss becomes so severe that it is beyond the measuring range of the audiometer. The slope tends to get steeper and the low cut-off frequency shifts upwards.

The rate of deterioration differs between patients. Some show a rapid progression, the high frequency loss appearing at the age of five and the low frequency loss at the age of fifteen, while the final stage is reached before the age of twenty. Others show a slow progression, with the high frequency loss appearing at the age of fifteen and the low frequency loss at the age of forty, while the final stage is reached at the age of sixty.

The progression in the different subgroups is discussed in chapter 6. At present

the data are insufficient to determine whether there is difference in progression in the different generations.

It is shown that the hearing loss is symmetrical.

The progression of the hearing loss is identical for males and females, except that females older than forty show greater low frequency losses than males.

The second branch of the family tree shows greater high and low frequency losses than the third and sixth branches.

The genetic results from chapter 7 confirm the autosomal dominant inheritance with an almost complete penetrance. The gene expresses itself in almost every member. The age at which the audiometric onset can be established is between five and fifteen. This implies that a member of the family is excluded from being a carrier by a normal audiogram at the age of fifteen or above.

There is no evidence for anticipation or epistasis; no effect of intra-uterine factors could be established.

With regard to genetic counselling it can be said that:

1. the probability of an affected member producing an affected child is 0,5 in each pregnancy;
2. a person with normal hearing has an extremely small probability of being a carrier of an affected gene.

The biochemical study is presented in chapter 8. In the literature a 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency has been reported in connection with a dominant progressive hereditary sensorineural hearing impairment. An urine examination for organic acids has been carried out in members of this family. No evidency for such a metabolic deficiency is found.

VERANTWOORDING

Het onderzoek vond plaats aan de Erasmus Universiteit te Rotterdam.

De aanzet hiertoe werd gegeven door Prof. Dr. E.H. Huizing; ik dank hem voor de inspirerende wijze waarop hij dit onderzoek kritisch begeleidde.

Prof. Dr. Ir. R. Plomp ben ik zeer dankbaar voor de beoordeling van het manuscript.

Prof. Dr. M.F. Niermeijer dank ik voor de waardevolle adviezen waardoor met name het genetisch hoofdstuk tot een integraal deel van deze studie werd.

Dr. J. Verschuure, Hans, jij hebt mij vanaf het begin van het onderzoek zeer enthousiast met raad en daad bijgestaan; gedurende de vele maandagavonden maakte jij mij vertrouwd met de moeilijke materie.

Dr. M.M. Nagels, Marius, met het curve fitting model heb je ons de weg gewezen in de moeilijke periode die ook dit onderzoek heeft gekend.

Prof. Dr. A.Th.M. van Balen, ik ben u erkentelijk voor de gegevens die u ter beschikking stelde met betrekking tot het oculair albinisme.

M.P. Brocaar, Michael, je verrichte niet alleen de computerberekeningen, tevens gaf je vele praktische adviezen.

Ir. W. Blom, Wim, ik ben je erkentelijk voor het biochemisch onderzoek dat onder je deskundige leiding werd uitgevoerd.

Drs. H.J.A. Schouten, Hubert, je kritische opmerkingen naar aanleiding van de principale-componentenanalyse hebben ons verder doen zoeken en daardoor de interpretatie zinvoller gemaakt; tevens dank ik je voor de statistische adviezen.

Mejuffrouw R.M.S. Lorrier, Rose, de vele metingen die we verricht hebben waren het uitgangspunt van dit onderzoek. Mevrouw J.C.M. van den Hurk-Bots, Karin, de eerste metingen werden met jou verricht.

Dr. P.W.M. van den Wijngaart ss.cc., oom Piet, door uw kennis van de Italiaanse taal was het mij mogelijk de publicaties van Lenzi en Precerutti bij de literatuurstudie te betrekken.

Dr. Ir. J.L. Grashuis, Jan, ik dank je voor de audiogramplots die je voor ons vervaardigde waardoor we een gestandaardiseerde serie kregen.

Dr. D.J. Griffiths corrigeerde de Engelse vertaling.

W.J. Visser, Pim, je tekende zowel de figuren als de stambomen.

De tabellen werden vervaardigd door de Audiovisuele Dienst, (hoofd: A.C. Gisolf, arts). Speciale dank gaat uit naar mevrouw B. Grashoff-Toornvliet.

Financiële steun werd verleend door het Heinsius Houboltfonds.

De uiteindelijke vormgeving van dit proefschrift kwam tot stand dankzij E.J.W. Davids.

Tenslotte dank ik Christine voor haar inspanningen en het geduld waarmee zij bijdroeg aan de totstandkoming van deze dissertatie; zij maakte het manuscript tot een leesbaar betoog.

LITERATUUR

- ABRAMOWITZ, M., STEGUN, I.A., 1972: Handbook of mathematical functions. Dover Publications, Inc., New York.
- ALBRECHT, W., 1923: Über die Vererbung der konstitutionell sporadischen Taubstummheit, der hereditären Labyrinth Schwerhörigkeit und der Otosclerose. Arch. f. Ohren-, Nasen- u. Kehlkopfheilk., 110, 15-48.
- ALBRECHT, W., 1931: Über Konstitutionsprobleme in der Pathogenese der Hals-, Nasen- u. Ohrenkrankheiten. Z. Hals-, Nasen- u. Ohrenheilk., 29, 18-95.
- ALBRECHT, W., 1933: Über die Veränderungen der Schnecke bei hereditärer Innenohrschwerhörigkeit. Z. Hals-, Nasen-, u. Ohrenheilk., 34, 261.
- ALEXANDER, G., 1900: Gehörorgan und Gehirn einer unvollkommen albinotischen, weissen Katze. Archiv f. Entwicklungsmechanik.
- ALEXANDER, G., KREIDL, A., 1901: Zur Physiologie des Labyrinthes der Tanzmaus. Arch. f. d. ges. Physiol., 82, 541-552.
- ALEXANDER, G., 1927: Die Ohrenkrankheiten im Kindesalter mit Einschluss der Grenzgebiete. In: Handbuch der Kinderheilkunde, 7. Verlag von F.C.W. Vogel, Leipzig.
- AMERICAN NATIONAL STANDARD INSTITUTE, 1978: Methods for manual pure-tone threshold audiometry. Standard S., 3, 21. American National Standard Institute, New York.
- BAMFORD, J.M., WILSON, I.M., ATKINSON, D., BENCH, R.J., 1980: Pure tone audiograms from hearing-impaired children. Scand. Audiol., 9, 118-124.
- BAUER, J., STEIN, C., 1926: Konstitutionspathologie in der Ohrenheilkunde. Verlag von Julius Springer, Berlin.
- BELL, A.G., 1884: Upon the Formation of a Deaf Variety of the Human Race. In: Memoirs of the National Academy of Sciences, Washington, 11, 4, 179-262.
- BEZOLD, 1908: Lehrbuch der Ohrenheilkunde. Bergmann, Wiesbaden.
- CAWTHORNE, T.E., HINCHCLIFFE, R., 1957: Familial Perceptive Deafnesses. Pract. Oto-Rhino-Laryngol., 19, 69-83.
- COOLEY, W.W., LOHNES, P.R., 1971: Multivariate data analysis. John Wiley and Sons, New York.
- DOLOWITZ, D.A., STEPHENS, F.E., 1961: Hereditary nerve deafness. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 70, 3, 851.
- ELDJARN, L., JELLUM, E., STOKKE, O., PANDE, H., WAALER, P.E., 1970: 3-Hydroxyisovaleric aciduria and 3-methylcrotonylglycinuria: a new inborn error of metabolism. The Lancet, 2, 521-522.

- EMERY, A.E.H., 1976: Methodology in medical genetics. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- ERSNER, M.S., SALTZMAN, M., 1941: Progressive analogous nerve deafness in three successive generations with sex-limited inheritance. *Laryngoscope*, 51, 241-245.
- FARRAR, D.A.T., 1978: Dominant hereditary nerve deafness. *J. Laryngol. and Otol.*, 92, 243-246.
- FAY, E.A., 1898: Marriage of the deaf in America; an inquiry concerning the results of marriage of the deaf in America. Gibson, Washington, D.C.
- FISCHER, E., 1933: Taubstummheit und Eugenik. *Bl. Wohlf. Gehörlose*. 7, 1. Ref.; *Zbl. Neur.*, 68, 511.
- FORD, F.R., 1952: Diseases of the Nervous System in Infancy, Childhood, and Adolescence. Charles C. Thomas, Springfield, Ill.
- FRASER, G.R., 1964: Profound childhood deafness. *J. Med. Genet.*, 1, 118-151.
- FRASER, G.R., 1971: The genetics of congenital deafness. *Otolaryngol. Clinics of North America*, 4, 2, 227-247.
- FRASER, G.R., 1976: The causes of profound deafness in childhood. John Hopkins University Press, Baltimore.
- GEER VAN DE, J.P., 1967: Inleiding in de multivariate analyse. Van Loghum Slaterus, Arnhem.
- GOMPERTZ, D., DRAFFAN, G.H., WATTS, J.L., HULL, D., 1971: Biotin-responsive 3-methylcrotonylglycinuria. *The Lancet*, 2, 22-24.
- GOODHILL, V., 1952: Transactions of the American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology. 56, 463.
- HAMMERSCHLAG, V., 1902: Ein neues Eintheilungsprincip für die verschiedenen Formen der Taubstummheit. *Arch. f. Ohrenheilk.*, 56, 161-177.
- HAMMERSCHLAG, V., 1932: Die hereditär-degenerative Innenohrerkrankung (Hereditäria pathia acustica) vom Standpunkt der Erbpathologie. *Monatschr. f. Ohrenheilk.*, 66, 1281 und 1503.
- HARMAN, H.H., HOLZINGER, K.J., 1941: Factor analysis. The University of Chicago Press, Chicago.
- HARTMANN, A., 1880: Taubstummheit und Taubstummtenbildung. Verlag von Ferdinand Enke, Stuttgart.
- HINCHCLIFFE, R., 1967: Validity of measures of caloric test response. *Acta Otolaryngol.*, 63, 69-73.
- HOOD, J.D., 1960: The principle and practice of bone conduction audiometry. *Laryng.*, 70, 9, 1211-1228.
- HORST, P., 1965: Factor analysis of data matrices. Holt, Rinehart and Winston, New York.
- HUIZING, E.H., VAN BOLHUIS, A.H., ODENTHAL, D.W., 1966: Studies on progressive hereditary perceptive deafness in a family of 335 members: I. Genetical and General Audiological Results. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)*, 61, 35-41.

- HUIZING, E.H., VAN BOLHUIS, A.H., ODENTHAL, D.W., 1966: Studies on progressive hereditary perceptive deafness in a family of 335 members; II. Characteristic Pattern of Hearing Deterioration. *Acta Otolaryngol.* (Stockh.), 61, 161-167.
- HUIZING, E.H., ODENTHAL, D.W., VAN BOLHUIS, A.H., 1972: Results of further studies on progressive hereditary sensorineural hearing loss. *Audiology*, 12, 261-263.
- HUIZING, E.H., 1980: Hereditäre Innenohrschwerhörigkeit. In: Berendes, J., Link, R., Zöllner, F., Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde in Praxis und Klinik. Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York, 6, 1-26.
- HUIZING, H.C., 1942: Die Bestimmung der Regression bei der Gehörprüfung und der physikalischen, physiologischen und psychologischen Zusammenhang bei der Gehörprothese. *Acta Otolaryngol.* (Stockh.), 30, 487-499.
- INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION, 1975: Acoustics - Standard reference zero for the calibration of pure-tone audiometers. In: International Standard, 389, 1-4.
- JAEHNE, A., 1914: Die anatomischen Veränderungen der Altersschwerhörigkeit. *Arch. f. Ohren-, Nasen- u. Kehlkopfheilk.*, 95, 247.
- JELLUM, E., STØRSETH, P., ALEXANDER, J., HELLAND, P., STOKKE, O., TEIG, E., 1976: Application of glass capillary-column gas chromatography-mass spectrometry to the studies of human diseases. *J. Chromatography*, 126, 487-493.
- JERGER, J., SHEDD, J.L., HARFORD, E., 1959: On the detection of extremely small changes in sound intensity. *Arch. Otolaryngol.*, 69, 200-211.
- JOHNSEN, S., 1952: The heredity of perceptive deafness. *Acta Otolaryngol.* (Stockh.), 42, 539-552.
- JOHNSEN, S., 1954: Some aetiologic aspects of high tone perceptive deafness in children; part I. *Acta Otolaryngol.* (Stockh.), 44, 175-182.
- KLUYSKENS, P.W., GELDOLF, P.H., 1965: La surdit  hereditaire. *Acta Oto-Rhino-Laryngol. Belg.*, 19, 517-756.
- KNOTT, G.D., 1980: Mlab - A mathematical modeling tool. *Computer Programs in Biomedicine*, 10, 3, 271-280.
- KONIGSMARK, B.W., 1969: Hereditary deafness in man. *New Engl. J. Med.* 281, 13, 713-720, 774-778, 827-832.
- KONIGSMARK, B.W., 1972: Genetic hearing loss with no associated abnormalities: a review. *J. Speech and Hearing Disorders*, 37, 1, 89-99.
- KONIGSMARK, B.W., GORLIN, R.J., 1976: Genetic and metabolic deafness. Saunders, Philadelphia.
- LENZI, P., 1969: Sulle sordit  ereditarie (studio genetico e clinico di un ceppo familiare). *Arch. Ital. Otolaryngol.*, 80, 453-485.
- MANASSE, P., 1906:  ber chronische, progressive, labyrinth re Taubheit. *Z. Ohrenheilk.*, 52, 1-75.
- M RTENSSON, B., 1960: Dominant hereditary nerve deafness. *Acta Otolaryngol.* (Stockh.), 52, 270-274.

- MAYER, O., 1921: Zwei Fälle von ererbter labyrinthärer Schwerhörigkeit. *Z. Ohrenheilk.*, 80, 7, 175-191.
- McKUSICK, V.A., 1972: Heritable disorders of connective tissue. The C.V. Mosby Company, Saint Louis.
- MURPHY, E.A., CHASE, G.A., 1975: Principles of genetic counseling. Year book medical publishers, Inc., Chicago.
- MYGIND, H., 1890: Die angeborene Taubheit. In: Beiträge zur Aetiologie und Pathogenese der Taubstummheit, Berlin.
- MYGIND, H., 1894: Deaf-Mutism. London, 42-62.
- NAGER, F.R., 1925: Missbildungen der Schnecke und Hörvermögen. *Z. Hals-, Nasen- u. Ohrenheilk.*, 11, 149-176.
- NANCE, W.E., McCONNELL, F.E., 1974: Status and prospects of research in hereditary deafness. *Adv. Hum. Genet.*, 4, 173-150.
- NANCE, W.E., SWEENEY, A., 1975: Genetic factors in deafness of early life. *Otolaryngol. Clin. of North America*, 8, 1, 19-48.
- NIE, N.H., HULL, C.H., JENKINS, J.G., STEINBRENNER, K., BENT, D.H., 1975: Statistical package for social science. McGraw-Hill Book Company, New York.
- PAPARELLA, M.M., SUGIURA, S., HOSHINO, T., 1969: Familial progressive sensorineural deafness. *Arch. Otolaryngol.*, 90, 44-51.
- PEEKEL DIVISION AUTOMATION INDUSTRIES, B.V., 1970: Instruction manual type no. D7.
- PLOMP, R., POLS, L.C.W., GEER VAN DE, J.P., 1967: Dimensional analysis of vowel spectra. *J. Acoust. Soc. Amer.*, 41, 707-712.
- POLITZER, A., 1882: Lehrbuch der Ohrenheilkunde. 11. Verlag von Ferdinand Enke, Stuttgart.
- POLITZER, A., 1901: Lehrbuch der Ohrenheilkunde. Verlag von Ferdinand Enke, Stuttgart.
- POPOW, N.A., 1935: Hereditäre Atrophie der Hörnerven. *Z. Hals-, Nasen- u. Ohrenheilk.*, 37, 407-413.
- PRECERUTTI, G., 1968: Considerazioni di genetica su alcune forme di ipoacusia ereditaria semplice. *Minerva Otolaryngol.*, 18, 176-186.
- RAPOPORT, Y., RUBEN, R.J., 1974: Dominant neurosensory hearing loss: genetic, audiologic, and histopathologic correlates. *Trans Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.*, 78, 423-435.
- SCHEIBE, A., 1895: Ein Fall von Taubstummheit mit Acusticusatrophie und Bildungsanomalien im häutigen Labyrinth beiderseits. *Z. Ohrenheilk.*, 22, 11-24.
- SCHNEIDER, K.W., 1937: Untersuchungen einer mit hered. degen. Innenohrschwerhörigkeit stark belasteten Sippe. *Z. Hals-, Nasen- u. Ohrenheilk.*, 42 314-320.
- SCHUKNECHT, H.F., 1967: Pathology of sensorineural deafness of genetic origin. In: Deafness in childhood, hrsg. F. McConnell, P.H. Ward. Vanderbilt University Press, Nashville, 69-90.

- SCHUKNECHT, H.F., 1974: Pathology of the ear. C.F.A. Commonwealth Fund Book. Harvard University Press, Cambridge.
- SIEBENMANN, F., 1904: Grundzüge der Anatomie und Pathogenese der Taubstummheit. Bergmann, Wiesbaden.
- SIEGEL, S., 1956: Nonparametric Statistics for the behavioral sciences. McGraw-Hill Kogakusha, Ltd., Tokyo.
- STEIN, C., 1918: Gehörorgan und Konstitution. Z. Ohrenheilk., 76, 129-200.
- STEPHENS, F.E., DOLOWITZ, D.A., 1949: Hereditary Nerve Deafness. Am. J. Hum. Genet., 1-2, 37-51.
- STEURER, O., 1922: Beiträge zur pathologischen Anatomie und Pathogenese der Taubstummheit. 1. Das Einteilungsprinzip der zu Taubstummheit führenden pathologisch-anatomischen Veränderungen. Z. Hals-, Nasen- u. Ohrenheilk., 1, 101-126.
- STEVENSON, A.C., CHEESEMAN, E.A., 1956: Hereditary deaf mutism with particular reference to Northern Ireland. Ann. Hum. Genet., 20, 177-231.
- SUGA, F., NAUNTON, R.F., MAITLAND, S.K., HEDBERG, K.E., 1976: Hereditary progressive sensorineural deafness. J. Laryngol. and Otol., 90, 667-685.
- TEIG, E., 1968: Hereditary progressive perceptive deafness in a family of 72 patients. Acta Otolaryngol. (Stockh.), 65, 365-372.
- UCHERMANN, V., 1891: Statistische Mittheilungen über die Taubstummheit in Norwegen. Deutsche Medicinische Wochenschrift, 16, 678-680.
- VANDERBILT UNIVERSITY HEREDITARY DEAFNESS STUDY GROUP, 1968: Dominantly inherited low-frequency hearing loss. Arch. Otolaryngol., 88, 242-250.
- VERSCHUURE, J., WIJNGAART VAN DEN, W.S.I.M., HUIZING, E.H., BROCAAR, M.P., 1980: Progressive hereditary hearing impairment and its analysis. Proceedings 15th International Congress of Audiology, Cracow, Poland, 52, abstract.
- VOGEL, F., MOTULSKY, A.G., 1979: Human Genetics. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York.
- WIJNGAART VAN DEN, W.S.I.M., VERSCHUURE, J., BROCAAR, M.P., 1980: Progressive hereditary hearing impairment and its results. Proceedings 15th International Congress of Audiology, Cracow, Poland, 52, abstract.
- WILLIAMS, F., ROBLEE, L.A., 1962: Hereditary nerve deafness. Arch. Otolaryngol., 75, 69-77.

CURRICULUM VITAE

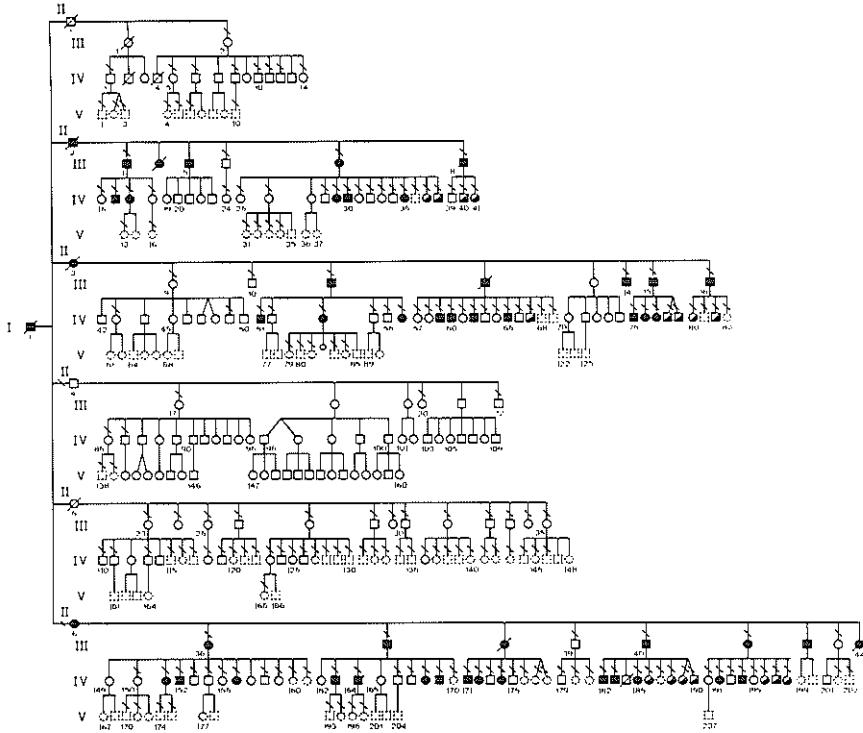
De schrijver van deze dissertatie werd in 1949 geboren in Utrecht. In 1968 behaalde hij het diploma HBS-B aan de Rijks-HBS te Utrecht. In datzelfde jaar werd een aanvang gemaakt met de studie tandheelkunde aan de Rijksuniversiteit te Utrecht waarna in 1969 werd besloten tot de medische studie, eveneens aan de Rijksuniversiteit te Utrecht. In 1975 werd het artsexamen afgelegd.

Van oktober 1975 tot april 1976 was hij werkzaam als wetenschappelijk medewerker op het laboratorium voor Anatomie en Embryologie aan de Vrije Universiteit te Amsterdam (hoofd: Prof. Dr. F. van Faassen).

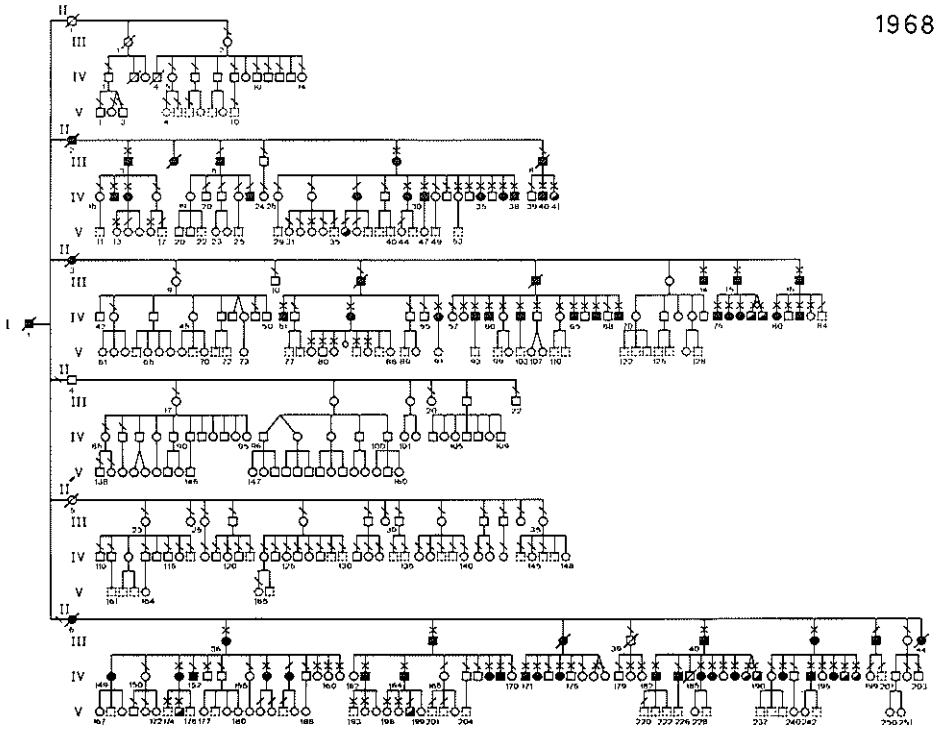
In april 1976 werd aangevangen met de opleiding tot keel-, neus- en oorarts in het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt onder leiding van Prof. Dr. W.H. Struben en vanaf augustus 1976 onder leiding van Prof. Dr. E.H. Huizing. In november 1980 werd hij ingeschreven in het specialistenregister. Tot september 1981 bleef hij, als keel-, neus- en oorarts, verbonden aan het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt.

















Thans is hij als keel-, neus- en oorarts werkzaam in het Diaconessenhuis te Utrecht in samenwerking met Dr. R. Goetmakers en J.J. van Nes.

1962

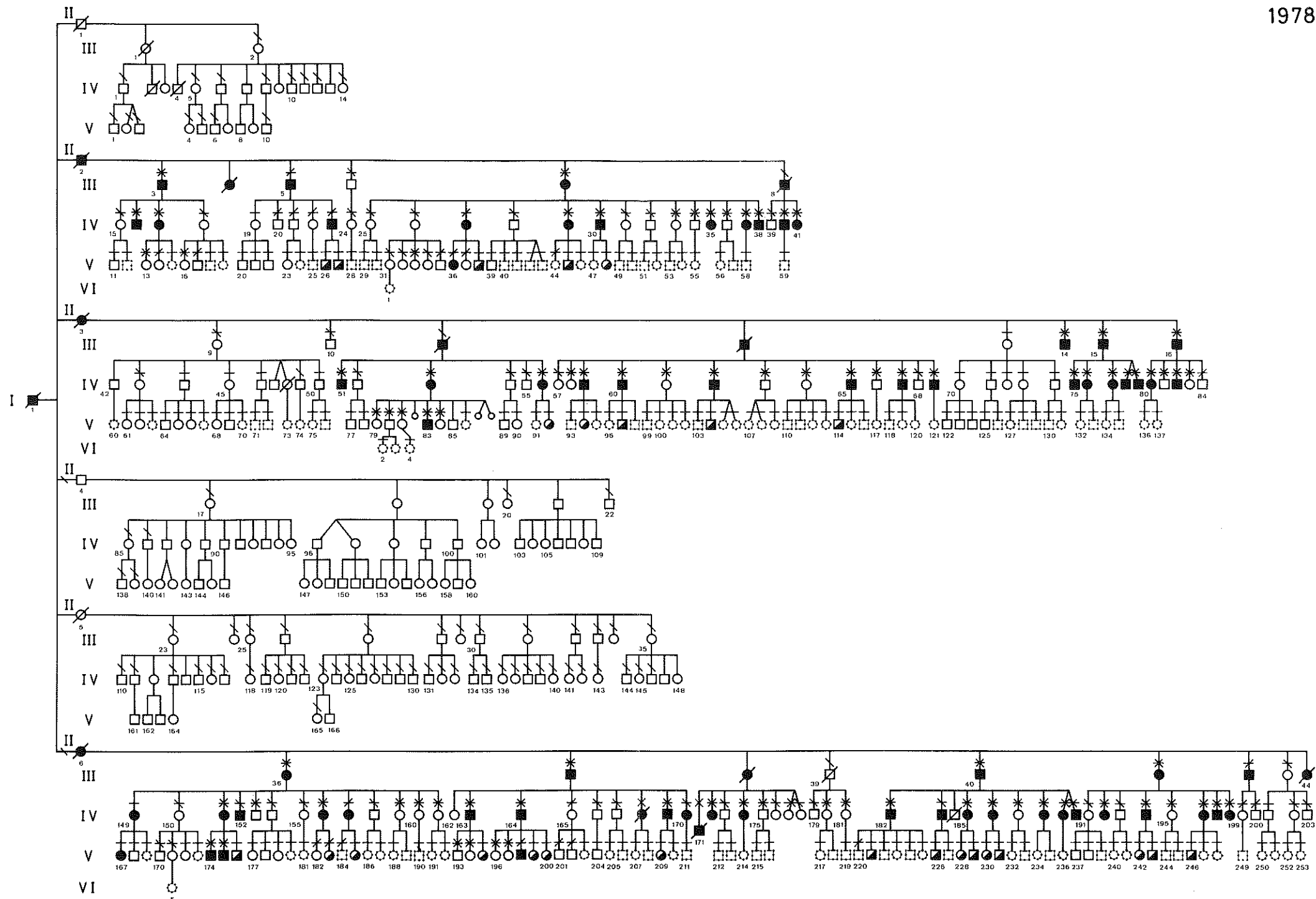


1968



man	vrouw	
		normaal horend, 15 jaar of ouder
		normaal horend, jonger dan 15 jaar
		dominant erfelijke progressieve binnenoorslechthorendheid, 15 jaar of ouder
		dominant erfelijke progressieve binnenoorslechthorendheid, jonger dan 15 jaar
		overleden
		abortus
		audiometrisch onderzocht in 1962
		audiometrisch onderzocht in 1968
		audiometrisch onderzocht in 1978
		audiometrisch onderzocht in 1962, 1968 en 1978
		tweeling

Verklaring van de symbolen die in de stambomen gebruikt worden.



Stamboom van de onderzochte familie opgesteld na het onderzoek van 1978.