

Slechthorendheid bij het HDR syndroom, een onderzoek van muizen en de mens

M.A.J. van Looij



M.A.J. van Looij,
Erasmus MC,
Afd. KNO-heelkunde,
s-Gravendijkwal 230
3015 CE Rotterdam
m.vanlooiij@erasmusmc.nl

Naar schatting kunnen wereldwijd meer dan 70.000.000 mensen door een auditieve handicap niet participeren in normale mondelinge communicatie. De laatste decennia is er in de westerse wereld, door afname van exogene factoren, een relatieve toename van het percentage ziektegevallen met een genetische oorzaak. Het HDR syndroom is een autosomaal dominant overervende aandoening veroorzaakt door haplo-insufficiëntie van de transcriptiefactor GATA3, die wordt gekenmerkt door hypoparathyreoïdie, perceptie-slechthorendheid en nierdysplasie. Dit proefschrift beschrijft de precieze aard en de pathofysiologie van slechthorendheid binnen het HDR syndroom aan de hand van onderzoek aan patiënten en een muismodel.

Een frequent gebruikte methode om het gehoor van proefdieren te onderzoeken is hersenstam-audiometrie (brainstem evoked response audiometry – BERA). Daar in het verleden al werd aangetoond dat het gebruik van anesthesie in proefdieren een toename gaf van BERA-latentietijden ontwikkelden wij een techniek, die het mogelijk maakt longitudinaal BERA's te meten in wakkere muizen. We laten zien dat narcose met de vaak gebruikte middelen ketamine en xylazine, een significante BERA-drempel verhoging teweegbrengt, evenals een significante toename van BERA-piek latentietijden en het I-III interpiek interval

Om de aard van het gehoorsverlies binnen het HDR syndroom te determineren, vergeleken wij audiometrische en histologische data van heterozygote Gata3 knock-out muizen met die van gezonde controle muizen.

BERA-drempels van heterozygote Gata3 knock-out muizen in de leeftijd van 1 tot en met 19 maanden zijn bij alle onderzochte frequenties significant (ongeveer 30 dB) hoger dan die van gezonde controle muizen. Tussen de genotypen bestaan geen significante verschillen in piek- en interpiek latentietijden. Deze bevindingen tonen aan dat het gehoorsverlies in de mutante muizen

wordt veroorzaakt door een perifere, en specifiek een cochleaire afwijking. De snelle achteruitgang de van buitenste haarcelfunctie in de knock-outs gedurende de eerste zeven levensmaanden, zoals wij aantoonde met behulp van otoacoustische emissies, bevestigt dit.

Heterozygote Gata3 knock-out muizen vertonen een progressief cochleair celverlies. Het eerste teken van de door GATA3 haplo-insufficiëntie veroorzaakte degeneratie zijn onregelmatig gevormde vacuoles in alle rijen buitenste haarcellen, die op zowel licht- als electronenmicroscopisch niveau te zien zijn. De degeneratie treedt al op vanaf de eerste levensmaand en betreft eerst alleen de apicale buitenste haarcellen, maar later alle haarcellen, steuncellen en zenuwvezels in de cochlea.

Tenslotte beschrijven we het gehoor van twee menselijke HDR patiënten. Beiden waren aangedaan door een matig tot ernstig, vermoedelijk leeftijdsafhankelijk gehoorsverlies, dat het meest uitgesproken is in de hoge tonen.

De BERA interpiek latenties zijn niet afwijkend, maar otoacoustische emissies zijn niet opwekbaar en beide patiënten scoren slecht bij spraakverstaan in ruis.

Wij concluderen dat GATA3 haplo-insufficiëntie zowel in muizen, als in mensen een perifere, cochleair gehoorsverlies veroorzaakt. Het gehoorsverlies bij HDR syndroom wordt vooral veroorzaakt door verminderd functioneren en degenereren van buitenste haarcellen, maar binnenste haarcellen spelen mogelijk ook een rol.

Samenvatting van het proefschrift "Hearing loss in HDR syndrome, a study of mice and men", M.A.J. van Looij.

Verdedigd op 26 september 2007 te Rotterdam

Promotores: Prof.dr. L. Feenstra,

Prof.dr. C.I. de Zeeuw.

Co-promotor: Dr. G.A. van Zanten