

**Varhaislapsuuden sensorineuraalisten kuulovikojen
esiintyvyys ja etiologia Kuopion yliopistollisen sairaalan
erityisvastuualueella 1988-2002**

Aaro Liukkonen
Tutkielma
Lääketieteen koulutusohjelma
Itä-Suomen yliopisto
Terveystieteiden tiedekunta
Korva-, nenä- ja kurkkutaudit
Toukokuu 2014

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

LIUKKONEN, AARO A.: Varhaislapsuuden sensorineuraalisten kuulovikojen esiintyvyys ja etiologia Kuopion yliopistollisen sairaalan erityisvastuualueella 1988-2002

Opinnäytetutkielma, 35 sivua

Tutkielman ohjaajat: LL Aarno Dietz, professori Heikki Löppönen

Toukokuu 2014

Avainsanat: sensorineuraalinen, kuulovika, lapsi, esiintyvyys, etiologia

Kuuloaisti on edellytyksenä lapsen normaalille kielen kehitykselle. Varhainen kuulovian diagnostiikka parantaa mahdollisuuksia kuulon kuntouttamiselle. Varhaislapsuuden sensorineuraalisten kuulovikojen esiintyvyys on kansainvälisten tutkimusten mukaan 1,0-1,7 tuhatta elävänä syntynyttä lasta kohden. Lasten sensorineuraalisten kuulovikojen syy voi olla geneettinen tai hankinnainen. Käytännön työssä lapsuusiän sensorineuraalisen kuulonaleneman syy jää usein tuntematta. Lasten kuuloa seulotaan synnytyssairaalassa, ja seulonta jatkuu neuvolaseurannassa. Korvantauskuulokoje ja sisäkorvaistute ovat kuulon kuntoutuksessa käytettäviä apuvälineitä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää varhaislapsuuden sensorineuraalisten kuulovikojen esiintyvyyttä ja etiologiaa Kuopion yliopistollisen keskussairaalan alueella. Tutkimuksen aineistoon kuului 155 vuosien 1988-2002 aikana syntynyttä lasta, joilla oli vähintään keskivaikea kuulovika. Lapsista 83 oli miespuolisia ja 72 naispuolisia. Keskimääräinen vähintään keskivaikean sensorineuraalisen kuulovian diagnoosi-ikä oli tutkimusalueella 4,1 vuotta. Vaikeudeltaan vähintään keskivaikean sensorineuraalisen kuulovian esiintyvyys tutkimusalueella oli 1,1 kuulovikaa tuhatta elävänä syntynyttä lasta kohden. Kuulovioista 16,1 % oli hankinnaisia, 36,1 % geneettisiä ja 47,7 % jäi syyltään tuntemattomaksi. Varhaislapsuuden sensorineuraalisten kuulovikojen esiintyvyyden tutkimusalueella todettiin olevan hyvin sopuosinnussa kansainvälisten tutkimusten tulosten kanssa. Kuulovikojen diagnoosi-ikä todettiin olevan tutkimusalueella liian korkeita kansainvälisiin suosituksiin verrattaessa. Tosin tutkimusjakson aikana universaaliseulonta ei ollut vielä käytössä.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences [Abstract]

School of Medicine

Medicine

LIUKKONEN, AARO A.: Prevalence and etiology for childhood sensorineural hearing defects in the Kuopio University Hospital area of responsibility in 1988-2002

Thesis, 35 pages

Tutors: M.D. Aarno Dietz, professor Heikki Löppönen

May 2014

Keywords: sensorineural, hearing loss, children, prevalence, etiology

The sense of hearing is a prerequisite for a child's normal language development. Early diagnosis of hearing impairment is essential for early rehabilitation in order to ensure adequate hearing and language development. International studies have shown that the prevalence for early childhood sensorineural hearing defects is 1.0-1.7 per 1000 live births. The sensorineural hearing impairment in early childhood may be caused by genetic or acquired reasons. In the clinical setting, however, the etiology can often not be determined. From 2007 onwards universal hearing screening is done in the maternity hospital and clinical screening continues on regular basis in the Finnish health care centers. Hearing aids and cochlear implants are assistive devices used in hearing rehabilitation. The aim of this study was to determine the prevalence and the etiology of sensorineural hearing impairment in children belonging to the Kuopio University Hospital area. The study material consisted of 155 children born between 1988 and 2002 with at least moderate sensorineural hearing impairment. 83 of the children were boys and 72 were girls. The prevalence for at least moderate sensorineural hearing impairment area was 1.1 per thousand live births. 16.1 % of the hearing impairment was acquired, 36.1 % was genetic and 47.7 % was caused by unknown reasons. The average age of diagnosis for at least moderate sensorineural hearing impairment was 4.1 years. The prevalence for sensorineural hearing impairment in early childhood in the study area was found to be very consistent with the results of most international surveys. The age of diagnosis of hearing defects in the study area was found to be too high in comparison with international recommendations due to the lack of universal screening during the study period.

SISÄLLYS

1. JOHDANTO
2. YLEISTÄ
 - 2.1. Kuulon, puheen ja kielen kehitys
 - 2.2. Kuulovikojen luokittelu tyyppin ja vaikeusasteen mukaan
3. LASTEN SYNNYNNÄISET KUULOVIAT
 - 3.1. Prevalenssi
 - 3.2. Etiologia
 - 3.3. Geneettinen tausta
 - 3.4. Kuuloseulonnat
 - 3.5. Lasten kuulonkuntoutus
4. AINEISTO KYS:N ERITYISVASTUUALUEELTA
5. POHDINTA
6. YHTEENVETO
7. LÄHDELUETTELO

1. JOHDANTO

Kuuloaistilla on suuri merkitys lapsen normaalissa puheen ja kielen kehityksessä sekä uusien asioiden omaksumisessa. Kuuloaistin mahdollistama kielen kehittyminen mahdollistaa ajattelun ja kielen avulla lapsi jäsentää leikkiään. Kuulovikojen aiheuttamat haitat kehitykselle voivat ilmetä leikki-iässä tai joskus vasta lapsen mennessä kouluun. Heikko kielitaito voi ilmetä luetun ymmärtämisen vaikeutena.

Lasten kuuloviat tulee pyrkiä löytämään mahdollisimman varhaisessa vaiheessa, jotta heidän kuuloaan päästään ajoissa kuntouttamaan. Vaikea tai keskivaikea kuulovika todetaan keskimäärin yhdellä tuhannesta syntyvästä lapsesta. Suomessa kuulovikaisia lapsia syntyy nykyisellä syntyvyydellä noin 60 vuodessa. Varmaa tutkimustietoa mahdollisista alueellisista kuulovikojen esiintyvyyden ja etiologian eroista Suomessa ei ole.

Kuulovikojen diagnostiset mahdollisuudet ovat parantuneet huomattavasti viimeisen vajaan kymmenen vuoden aikana. Varsinkin sähköiset mittaukset (otoakustiset emissiot, ABR, ASSR) ovat kehittyneet. Edistystä on tapahtunut myös uusien kuvantamistekniikoiden ja geeniteknologian alueilla.

Opinnäytetyössäni tutustun lasten sensorineuraalisiin kuulovikoihin, niiden epidemiologiaan ja etiologiaan. Käyn läpi potilasaineiston, joka on koottu vuosina 1988-2002 Kuopion yliopistollisen sairaalan erityisvastuualueella syntyneistä lapsista, joilla on keskivaikea, vaikea tai erittäin vaikea kuulovika.

2. YLEISTÄ

Vaikeudeltaan vähintään keskivaikea kuulovika todetaan noin yhdellä tuhannesta syntyneestä lapsesta (Fortnum H ym. 1997, Kankkunen A 1982, Karikoski JO ym. 1995, Levi H ym. 2004, Maki-Torkko EM ym. 1998, Uus K ym. 2000). Kuulohäiriöön viitaavia piirteitä imeväisellä ovat ääntelyn vähäisyys, jokeltelun taantuminen ja puheen viivästyminen (Jalanko H 2012). Riskiryhmään kuuluvien lasten kuuloa tutkittiin aiemmin Suomessa erityisen tarkasti. Riskiryhmään katsotaan kuuluvan lapset, joilla lähisuvussa esiintyy kuulohäiriöitä ja lapset, jotka ovat syntyneet keskosenä tai sairastaneet raskauden aikana tai neonataalikaudella vaikean infektion. Tavoitteena on vähintään keskivaikeiden kuulovikojen toteminen ja kuntouttamisen aloittaminen kuuden kuukauden ikään mennessä (Joint Committee on Infant Hearing 2007). Käytännössä ainoastaan riskiryhmiin kohdistuva kuulon seulonta ei osoittautunut riittävän tehokkaaksi. Lasten kuuloviat havaittiin ennen universaaliseulontaa verraten myöhään. Ennen universaaliseulontaa vähintään keskivaikean kuulovian keskimääräinen diagnoosi-ikä oli Kuopion alueella 3,0 vuotta (Dietz ym. 2009).

2.1. Kuulon, puheen ja kielen kehitys

Kuuloaisti on edellytyksenä normaalille puheen ja kielen kehitykselle. Normaalisissa tilanteissa kuuloaisti on sikiöllä jo lähes täysin kehittynyt 30-35 raskausviikolla (Hepper PG 1994). Äitinsä kohdussa sikiö siis havaitsee ympäristön ääniä. Vastasyntynyt lapsi tunnistaa äitinsä puheäänien muiden äänien seasta. Puolivuotiaan lapsen ääntely on monipuolista, ja siinä voidaan tunnistaa oman äidinkielen piirteitä. Yksivuotias lapsi tapaa ja ymmärtää yksittäisiä sanoja. Kielenkehityksen kannalta tärkeää aikaa on lapsen ensimmäinen elinvuosi (Nuutinen ym. 2011).

Puheen kehityksen viivästyminen on todettu esiintyvän jopa 19 %:lla lapsista (Nelson HD 2006). Kuulovika on vain yksi syistä puheen tai kielen kehityksen viivästykselle. Muita syitä ovat esimerkiksi laaja-alainen kehityshäiriö, älyllinen kehitysvamma, autismikirjon häiriö ja neurologinen vamma tai sairaus.

Kuulovian tärkein haittavaikutus on kielenkehitykselle aiheutuva häiriö. Kielenkehityksen kannalta – oli sitten kyseessä puhuttu tai viitottu kieli – on tärkeää, että kuulovika havaitaan varhaisessa vaiheessa, jotta kuntoutus saadaan aloitettua (Joint Committee on Infant Hearing 2007).

2.2. Kuulovikojen luokittelu tyyppin ja vaikeusasteen mukaan

Kuulovika voidaan luokitella konduktiiviseksi, sensorineuraaliseksi tai sekamuotoiseksi. Konduktiivisessa kuuloviassa äänen johtuminen sisäkorvaan tärykalvon ja kuuloluuketjun kautta on häiriintynyt. Syynä konduktiiviseen kuulovikaan voi olla esimerkiksi vahatulppa, aukko tärykalvossa, osteokleroosi, välikorvan tulehdus, trauma tai väli- ja ulkokorvan epämuodostumat. Sensorineuraalisessa kuuloviassa vika on simpukan toiminnassa, kuulohermossa tai sentraalisissa kuuloradoissa. Sekamuotoisessa kuuloviassa vikaa on sekä äänen johtumisessa sisäkorvaan että kuulojärjestelmän hermostollisissa osissa.

EU:n työryhmä on laatinut vuonna 1996 kuulovikojen asteen luokituksen. Luokitus perustuu paremman korvan kuulokynnysten (BEHL = better ear hearing level) keskiarvoon taajuuksilla 0,5-4 kHz (EU Work Group on Genetics of Hearing Impairment 1996).

Lievä	$20 \text{ dB} < \text{BEHL}_{0.5-4 \text{ kHz}} < 40 \text{ dB}$
Keskivaikea	$40 \text{ dB} \leq \text{BEHL}_{0.5-4 \text{ kHz}} < 70 \text{ dB}$
Vaikea	$70 \text{ dB} \leq \text{BEHL}_{0.5-4 \text{ kHz}} < 95 \text{ dB}$
Erittäin vaikea	$\text{BEHL}_{0.5-4 \text{ kHz}} \geq 95 \text{ dB}$

Kuulovikojen asteen luokitus (EU Work Group on Genetics of Hearing Impairment 1996)

Lievä kuulovika vaikeuttaa hiljaisen puheen ymmärtämistä ja vaatii suotuisat kuunteluolosuhteet. Lievästi kuulovikainen voi hyötyä huulilitalukutaidosta. Myös kuulolaitetta voidaan harkita.

Keskivaikea kuulovika aiheuttaa vaikeuksia kuulla ryhmäkeskusteluissa ja erottaa

konsonantteja. Myös puhe on viivästynyt ja lausumisessa eli fonaatiossa esiintyy ongelmia (Nuutinen ym. 2011). Potilas tarvitsee ehdottomasti kuulokojeet. Hyvät kuunteluolosuhteet helpottavat kuulemista. Lapsipotilaat hyötyvät puheterapiasta.

Vaikeasti ja erittäin vaikeasti kuulovikaisten lasten kohdalla sisäkorvaistute on primaari-interventio. Heillä puheenkehitys on yleensä viivästynyt, joten he tarvitsevat puheterapiaa. Lapsen vanhemmille voidaan opettaa ns. tukiviittomia helpottamaan kommunikointia.

3. LASTEN SYNNYNNÄISET KUULOVIAT

3.1. Prevalenssi

Lasten synnynnäisen vähintään keskivaikean kuulovian (BEHL \geq 40 dB HL) prevalenssi vaihtelee eri tutkimusten mukaan välillä 1,0-1,7 tapausta tuhatta elävänä syntynyttä kohden (1,0-1,7/1 000). Vaihtelu selittyy mm. erilaisilla tutkimusasetteluilla ja kuulovikojen määrittelyn vaihteluilla.

Vähintään keskivaikean (\geq 40 dB HL) synnynnäisen kuulovian prevalenssi oli Kuopion alueella 1,2/1 000 vuosina 1974-1987 (Vartiainen E ym. 1997). Samassa tutkimuksessa prevalenssi vähintään lievälle kuulovialle (\geq 25 dB HL) oli 2,1/1 000. Samalla alueella tehdyssä seurantatutkimuksessa vuosien 1988-2002 aikana syntyneiden lasten aineistossa vähintään keskivaikean kuulovian (\geq 40 dB HL) prevalenssi oli 1,2/1 000 ja vähintään lievän kuulovian (\geq 20 dB HL) prevalenssi oli 2,1 / 1 000 (Dietz A ym. 2009).

Pohjois-Suomen alueelta kerätystä aineistosta vuosien 1973-1992 välillä tehdyssä tutkimuksessa vähintään keskivaikean synnynnäisen kuulovian prevalenssi oli 1,2/1 000 (Mäki-Torkko EM ym. 1998).

Etelä-Suomen alueella vuosien 1973-1990 aikana syntyneiden lasten vähintään keskivaikean kuulovian (tässä tutkimuksessa käytettiin tasoa \geq 35 dB HL) prevalenssi oli 1,1/1 000 (Karikoski JO 1995).

Israelissa Jerusalemin alueella vuosien 1978-1991 aikana syntyneiden lasten aineistosta tehdyssä tutkimuksessa käytettiin vähintään keskivaikealle kuulovialle tasoa \geq 56 dB HL ja prevalenssiksi saatiin 1,06/1 000 (Levi H ym. 2004).

Englannissa Trentin alueella vuosien 1985-1990 aikana syntyneiden lasten aineistosta tehdyssä tutkimuksessa prevalenssi vähintään keskivaikealle kuulovialle (\geq 40 dB HL) oli 1,12/1 000 (Fortnum H ym. 1997)

Virossa vuosien 1985-1990 aikana syntyneiden lasten aineistosta tehdyssä tutkimuksessa prevalenssi vähintään keskivaikealle kuulovialle (≥ 40 dB HL) oli 1,72/1 000 (Uus K ym. 2000).

3.2. Etiologia

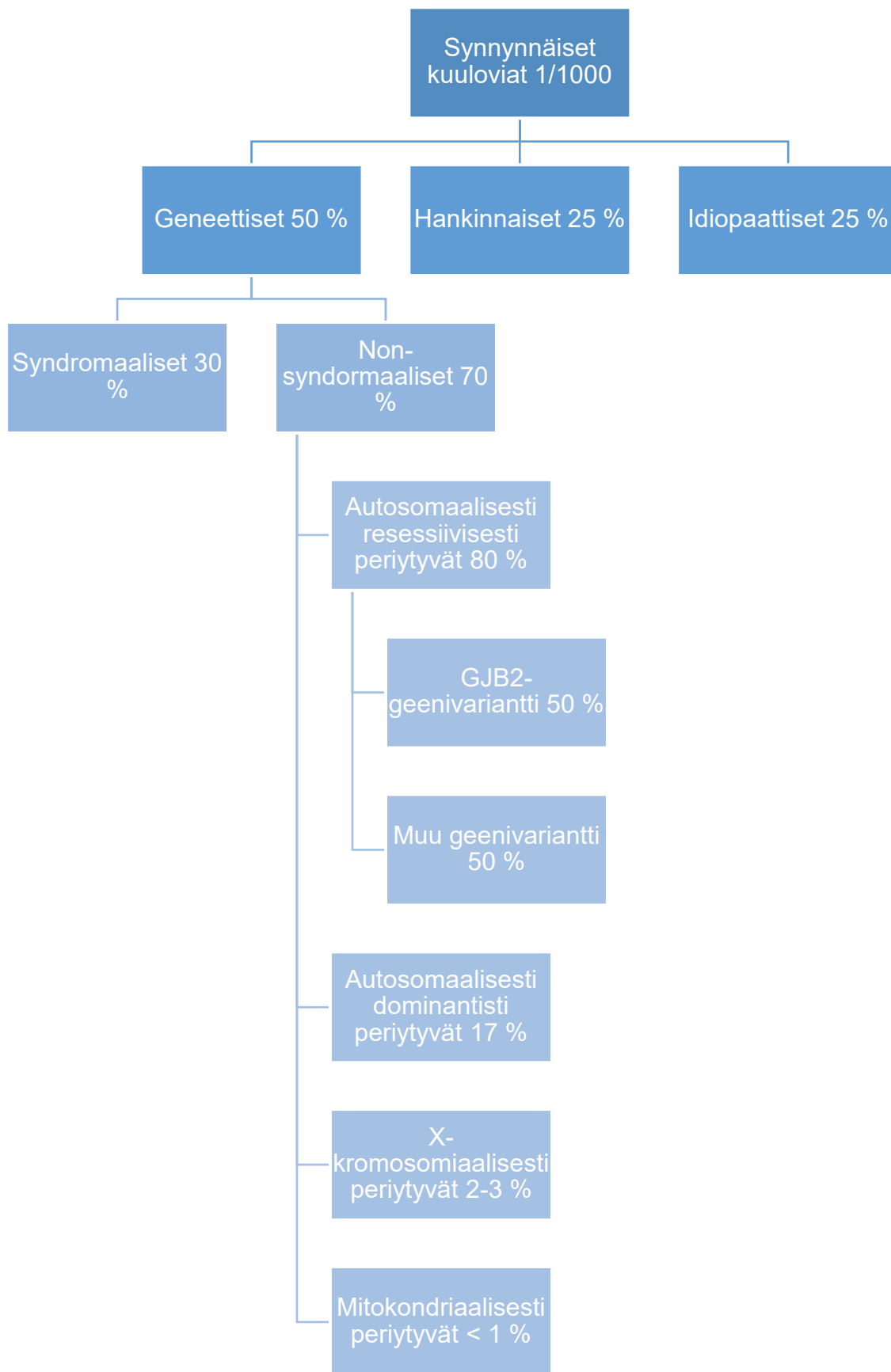
Arviolta noin puolella varhaisista kuulovioista on geneettinen syy taustalla (Willems PJ 2000). Näissä tapauksissa 30 %:lla on kuulovian lisäksi muitakin synnynnäisiä poikkeavuuksia, jolloin puhutaan syndromaalisista kuulovioista. Nykyisin tunnetaan yli 400 oireyhtymää, johon osana liittyy jonkinasteinen kuulonalenema. Esimerkiksi Usherin oireyhtymään liittyy etenevä näkövamma, sensorineuraalinen kuulovika ja tasapainoelimen häiriö. Waardenburgin oireyhtymälle taas on ominaista sensorineuraalinen kuulovika, silmien sijaitseminen kaukana toisistaan sekä silmän värikalvon ja hiusten pigmentoitumishäiriöt. 70 % geneettisistä kuulonalenemista on non-syndromaalisia, jolloin kuulonalenema on ainut geenivirheen ilmentymä. Arviolta noin puolet non-syndromaalisista kuulovioista on perinnöllisiä ja näistä noin 80 % periytyy autosomaalisesti resessiivisesti. 17 % periytyy autosomaalisesti dominantisti ja 2-3 % X-kromosomiaalisesti ja alle 1 % mitokondriaalisesti. Osa geneettisistä vastasyntyneen kuulovioista johtuu yhden geenin mutaatioista. Kaukaasialaisella rodulla yleisin non-syndromaalisen geneettisen kuulovian syy on mutaatio Connexin-26-proteiinia koodaavassa geenissä GJB2. Connexin-26 on transmembraaniproteiini, jota esiintyy useissa eri sisäkorvan rakenteissa. Kuusi connexin-alyksikköä muodostavat transmembraanirakenteen, joka yhdistyy toisessa solussa olevaan vastakappaleeseen muodostaen intersellulaarisen ioninvaihtokanavan. Joukko näitä kanavia muodostaa aukkoliitoksen, joka mahdollistaa solujen välisen pienten molekyylien vaihdon (Willems PJ 2000).

Varhaisista kuulovioista noin 25 % on hankinnaisia. Nämä ovat seurausta peri- ja postnataalikausien sairauksista sekä annettujen hoitojen haittavaikutuksista.

Sytomegalovirus (CMV) on yleisin ei-geneettinen sensorineuraalisen kuulovian aiheuttaja lapsilla. Kongenitaalinen CMV-infektio voi kuulovian lisäksi aiheuttaa näkövammaisuutta ja erilaisia neurologisia oireita. Jos äiti sairastaa raskauden aikana tai ennen raskautta CMV-infektion, voi infektio tarttua myös sikiölle. Vastasyntyneen CMV-infektio voi olla oireinen tai oireeton. Noin puolet oireisista

vastasyntyneen CMV-infektioista johtaa kuulovian kehittymiseen. Oireettomista CMV-infektioista 10-15 % johtaa kuulovikaan (Fowler KB 2013). Kongenitaalisia CMV-infektioita ei toistaiseksi seulota Suomessa. Seulonnan kannalta suurimpana ongelmana on se, että raskaana olevat naiset sairastavat CMV-infektion suurimmaksi osaksi ilman tunnistettavia oireita. Seulonta perustuisi raskaana olevien naisten vasta-ainemäärityksiin, joilla löydettäisiin erittäin suuri joukko primaari-infektioille alttiita naisia. Tästäkään ei olisi hyötyä, sillä myös seroposiivisten naisten sikiöt saattavat saada synnyntäisen CMV-infektion.

Noin 25 % varhaisista kuulovioista on idiopaattisia eli niiden etiologia jää perusteellistenkin tutkimusten jälkeen tuntemattomaksi. Suomalaisten ja kansainvälisten tutkimusten tuloksissa tuntemattomien varhaisten kuulovikojen osuus vaihtelee välillä 30-50 %. Suomalaisissa tutkimuksissa tuntemattomien osuus Mäki-Torkon (1998) aineistossa oli 39 %, Dietzin (2009) aineistossa 40 % ja Vartiaisen (1997) aineistossa 29,5 %. Kansainvälisissä tutkimuksissa Levin (2004) aineistossa tuntemattomien osuus oli 33 % ja Morzarian (2004) aineistossa 42 %. Vaihtelu tuntemattomiksi jäävien kuulovikojen osuuksissa näiden tutkimusten välillä selittyy erilaisilla käytännöillä kuulovikojen diagnostiikassa.



Synnynnäisten kuulovikojen etiologian erittely (Van Camp G, Smith RJH 2006)

3.3. Geneettinen tausta

Viimeaikojen saavutukset geenitutkimuksen osalla ovat mahdollistaneet kuulovikojen tarkemman diagnostiikan. On arvioitu, että ihmisen geeneistä noin 1 % on tarpeellisia normaalin kuulon kehityksen kannalta.

Non-syndromaalisilla kuulovioilla on hyvin heterogeeninen geneettinen tausta. GJB2-geenivariantti on aiheuttajana noin 50 %:ssa non-syndromaalisissa kuulovioissa. GJB2-geenin tehtävänä on koodata Connexin-26-proteeinia, joka on monissa eri sisäkorvan rakenteissa esiintyvä transmembraaniproteiini. Erilaisia eri alueiden ja rotujen mukaan vaihtelevia GJB2-mutaatioita on tähän mennessä löydetty 83. 35delG on Euroopassa yleisin GJB2-geenin mutaatio, ns. valtamutaatio (Willems PJ 2000).

Connexin-30-proteeinia koodaava GJB6 ja pendriini-proteeinia koodaava SLC26A4 ovat myös merkittäviä geenejä non-syndromaalisten kuulovikojen taustalla (Willems PJ 2000).

3.4. Kuuloseulonnat

Pienten lasten kuulovikoja pyritään päästä kuntouttamaan varhaisessa vaiheessa, jotta niiden vaikutus lapsen kielelliseen kehitykseen olisi mahdollisimman vähäinen. Kansainvälisesti on asetettu tavoitteeksi kuulovikojen toteaminen 4 kuukauden ikään mennessä. Kuntoutus pyritään aloittamaan puolen vuoden ikään mennessä (Joint Committee on Infant Hearing 2007). Tähän tavoiteikään voidaan päästä vain seulomalla lapsen kuulo synnytyssairaalassa. Tavoitteena on tutkia kaikki syntyvät lapset. On havaittu, että seulomalla vain riskiryhmään kuuluvat vastasyntyneet jäisi kuulovioista noin puolet diagnosoimatta (US Preventive Services Task Force 2008).

Tällä hetkellä vastasyntyneiden seulonnat toteutuvat kaikissa Suomen synnytyssairaaloissa. Synnytyssairaalassa lapsen kuulo tutkitaan käyttäen automaattista tutkimuslaitetta 1.-2. syntymän jälkeisenä päivänä. Seulontalaitteiden toiminta perustuu joko otoakustiseen emissioon (OAE) tai aivorungon kuulohäätävasteeseen (BAEP, brainstem auditory evoked potential / ABR, audiotry

brainstem response). Seulonta on kaksivaiheinen. Ensin tehdään OAE-tutkimus ja sen jälkeen vielä ABR-tutkimus, jos havaitaan edes toisesta korvasta puuttuva emissiovaste. Suomessa on käytäntönä, että lapsi läpäisee seulan, jos ainakin toiselta puolelta saadaan normaali seulontavaste. Muissa EU-maissa molempien korvien tulee läpäistä seula. Huomattavastakaan toispuoleisesta kuuloviasta ei aiheudu merkittävää kehitysviivettä ensimmäisten ikävuosien aikana, eikä toispuoleista seulontavasteen puuttumista yleensä tutkita enempää. Kaikista vastasyntyneistä jää seulaan noin 1-2 %, joista noin 10 % todetaan kuulovammaisiksi (Hyvärinen ym. 2011). Suurin osa seulaan jääneistä siis lopulta osoittautuu täysin normaalikuuloisiksi. Aikaisemmin kuuloa on seulottu käyttämällä räikkiä tai torvia. Räikän ja torven käyttöön kuitenkin liittyy virhelähteitä kuten torvesta tuleva ilmavirta, joten niiden käytöstä on luovuttu ja siirrytty modernimpiin ja luotettavimpiin tutkimusmenetelmiin.

Otoakustiseen emissioon perustuvissa mittauksissa korvaan johdetaan laajakaistainen ääni ja mitataan simpukan ulompien karvasolujen reagoimassa ääniaalloille syntyvää äänivastetta. Jos tutkittavan vastasyntyneen kuulo on parempi kuin 25-30 dB, OAE-vaste saadaan useimmiten, ja edellytykset normaalille kielenkehitykselle on olemassa. OAE-vaste kertoo vain väli- ja sisäkorvan toiminnasta, joten keskushermosto- tai kuulohermoperäistä kuulovikaa ei sillä voida havaita. OAE-tutkimusta tehtäessä lapsen tulee olla rauhallinen, ja korvakäytävien on oltava puhtaat. Korvakäytävissä oleva lapsivesi voi aiheuttaa vääriä positiivisia tuloksia heikentämällä äänen johtumista sisäkorvaan. Tutkimus tulisikin siksi tehdä aikaisintaan kahden vuorokauden iässä (Sahlberg ym. 2011).

Aivorungon kuulohätevästetutkimuksella voidaan tutkia kuuloradan perifeerisen ja sentraalisen osan toimintaa. A-ABR on automatisoitu muoto tästä tutkimusmenetelmästä. Tutkimuksessa johdetaan korvakäytävään ääniärsykeitä tietyllä seulontatasolla (35 tai 45 dB). Tutkittavan korvan takana tai korvakäytävässä olevat ihoelektrodit rekisteröivät sisäkorvassa, kuulohermossa ja aivosillan ja keskiaivojen eri tumakkeissa syntyviä sähköisiä impulsseja. Vertailuelektrodina toimii EEG-elektrodi pääläen tai otsan iholla. Pieni osa kuulovioista voi jäädä toteamatta tällä menetelmällä, koska vaste laajakaistaiselle ärsykkeelle ei takaa normaalia kuulua kaikilla taajuusalueilla. Auditivisessa neuropatiassa häiriö on

korvan ja aivokuoren välisissä kuulohermoradoissa. Auditiiivisessa neuropatiassa OAE-vaste on normaali, mutta ABR-vaste puuttuu (Sahlberg ym. 2011).

Neuvolaseulonnoissa on tavoitteena löytää lapsen kielen kehitykseen vaikuttavat kuuloviat, joiden tutkimuksia ja kuntoutusta ei ole aloitettu. Vastasyntyneisyysvaiheessa huomaamatta jäänyt kuulovika tulisi huomata tässä vaiheessa. Kuulovika voi myös alkaa tai edetä syntymän jälkeen. Usein vanhemmillä herää huoli heidän huomattaessa lapsensa jäävän jälkeen kielenkehityksessä ikätovereihin verrattuna. Vanhempien epäilyyn lapsen kuuloviasta tulee suhtautua vakavasti ja lähettää lapsi herkästi tarkempiin kuulon tutkimuksiin (Hyvärinen ym. 2011).

Koulussa lasten kuuloseulonnat jatkuvat. Kouluaikana on tavoitteena kaikkien, lievienkin kuulovikojen löytäminen ja tarvittavan kuntoutuksen järjestäminen. Kuulovian vaikutus jatko-opintoihin tulee huomioida (Sahlberg ym. 2011).

3.5. Lasten kuulonkuntoutus

Lapsen kuulonkuntoutus on laaja moniammatillinen kokonaisuus. Kuntoutus alkaa kuulovian epäilystä ja etenee erilaisten hoitojen ja seurannan kautta aikuisuuteen valmistuvan nuoren tukemiseen. Kehittyneen tekniikan myötä kuulon kuntoutuksessa saavutetaan yhä parempia hoitotuloksia (Hyvärinen ym. 2011).

Ennen kuntoutusta tulee tutkimusten avulla selvittää lapsen kuulovamman taso. Lapselle räätälöidään yksilöllinen suunnitelma kuulon kuntouttamiseksi kuulovamman tason perusteella. Lievissä kuulovammoissa riittävä kuntoutus on mahdollista saavuttaa ilman apuvälineitä. Yleensä kuitenkin kuntoutus perustuu äänen vahvistamiseen kuulokojeen avulla. Jos konservatiivisella hoidolla ei saada riittävästi hyötyä, harkitaan sisäkorvaistuttekuntoutusta. Käytännössä kaikissa vähintään vaikea-asteisissa kuulovioissa tulee harkita sisäkorvaistutteen käyttöä (Hyvärinen ym. 2011).

Korvantauskuulokojetta pyritään käyttämään lapsilla aina molemmissa korvissa. Jos kuulovian taso on molemmissa korvissa sellainen, ettei korvantauskuulokojeella

saavuteta haluttua parannusta kuuloon, asennetaan sisäkorvaistutteen lapsen molempiin korviin. Kuulovikaisella lapsella voidaan myös käyttää toisessa korvassa korvantauskuulokojetta ja toisessa sisäkorvaistutetta, jos toisella puolella on riittävästi jäännöskuuloa. Molemminpuolisella kojeiden tai istutteen käytöllä pyritään parantamaan lapsen kykyä kuulla hälyssä ja tunnistaa äänen tulosuunta (Hyvärinen ym. 2011).

Korvantauskuulokoe voidaan ottaa käyttöön lapsen ollessa 5-6 kuukauden ikäinen. Lapsen kuulovasteita seurataan kojekuntoutuksen alettua tiheästi tekemällä kuulonmittauksia kojeiden kanssa ja ilman kojeita. Tarkoituksena on varmistaa kojeiden vahvistuksen riittävä taso. On myös tärkeää ohjata lapsen vanhempia kojeiden käyttämisessä (Hyvärinen ym. 2011).

Sisäkorvaistutteen asentamista suositellaan asetettavaksi noin 10-11 kuukauden iässä, niin että laitteet saadaan aktivoitua viimeistään 12 kuukauden iässä (Semenov ym. 2013). On havaittu, että istutekuntoutuksella saavutetaan parempia tuloksia suorittamalla istutteen asentaminen varhaisessa vaiheessa – lähellä yhden vuoden ikää. Sisäkorvaistutteen ovat parantaneet vaikeiden kuulovikojen kuntoutustuloksia merkittävästi viimeisten vuosikymmenien aikana (Hyvärinen ym. 2011).

Vaikeasti huonokuuloisen lapsen kuulovikadiagnoosi on varmistettava kolmen kuukauden iässä. Diagnoosin varmistumisen jälkeen tehdään kolmen kuukauden mittainen kuulokokeilu, ja definitiivinen diagnoosi tehdään 6 kuukauden iässä. Sisäkorvaistuteleikkaus tehdään 8-9:n kuukauden iässä (Hyvärinen ym. 2011).

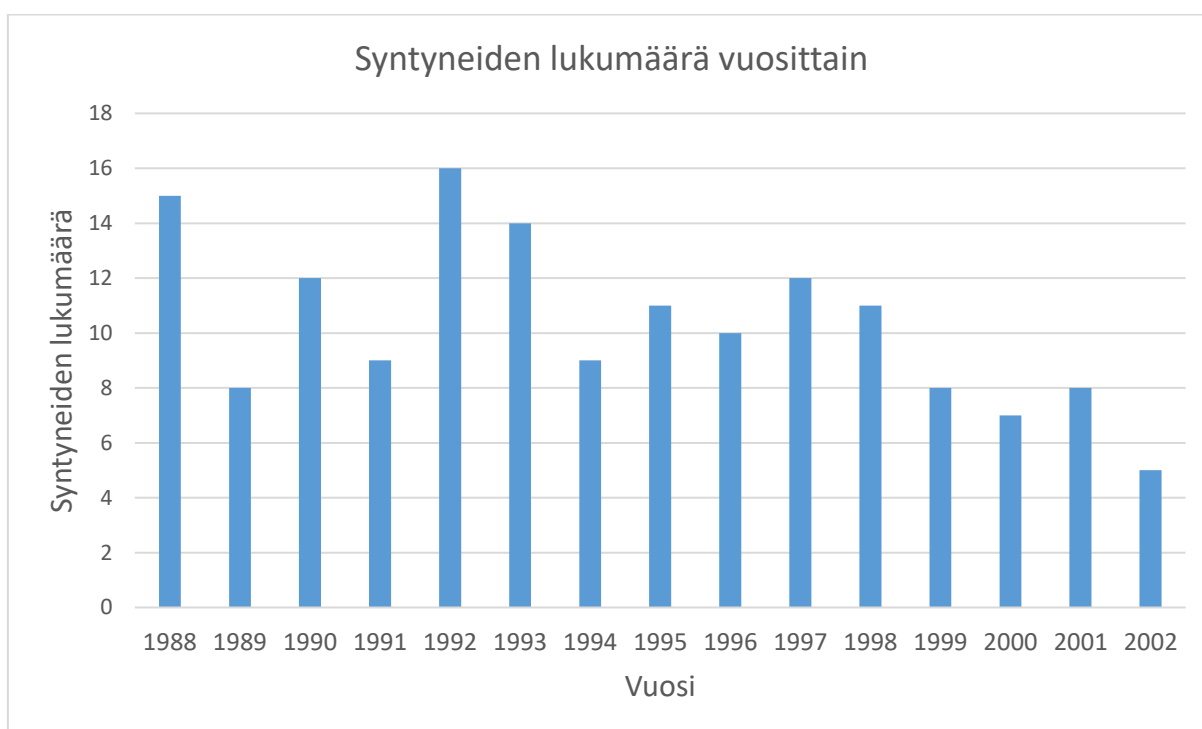
4. AINEISTO KYS:N ERITYISVASTUUALUEELTA

Aineistoa kerättiin Itä-Suomesta Kuopion yliopistollisen sairaalan erityisvastuualueelta. Aineisto koostui Pohjois-Savon, Keski-Suomen, Pohjois-Karjalan, Etelä-Savon ja Itä-Savon sairaanhoitopiirien alueilla vuosien 1988-2002 aikana elävänä syntyneistä lapsista. Kyseisellä aikavälillä koko alueella syntyi elävänä 141 061 lasta. Elävänä syntyneitä oli Pohjois-Savon sairaanhoitopiirissä 43 711, Pohjois-Karjalan sairaanhoitopiirissä 29 909, Keski-Suomen sairaanhoitopiirissä 41 626 ja Etelä- ja Itä-Savon sairaanhoitopiireissä yhteensä 25 171.

Aineistoon valittiin potilaat, joilla oli todettu vähintään keskivaikea kuulovika ennen seitsemättä ikävuotta. Kaikkiaan tällaisia potilaita todettiin 155 kappaletta. Potilaiden sairaskertomuksiin perehdyttiin ja niistä pyrittiin löytämään oleelliset tiedot kuten diagnoosi-ikä, riskitekijät, etiologia, audiogrammi-löydökset ja geneettiset-tutkimukset. Potilaiden audiogrammeista määritettiin paremman korvan kuulotaso eli kuulokynnysten keskiarvo taajuuksilla 0,5, 1, 2 ja 4 kHz (BEHL_(0,5-4 kHz)).

Syntyneiden lukumäärä vuosittain

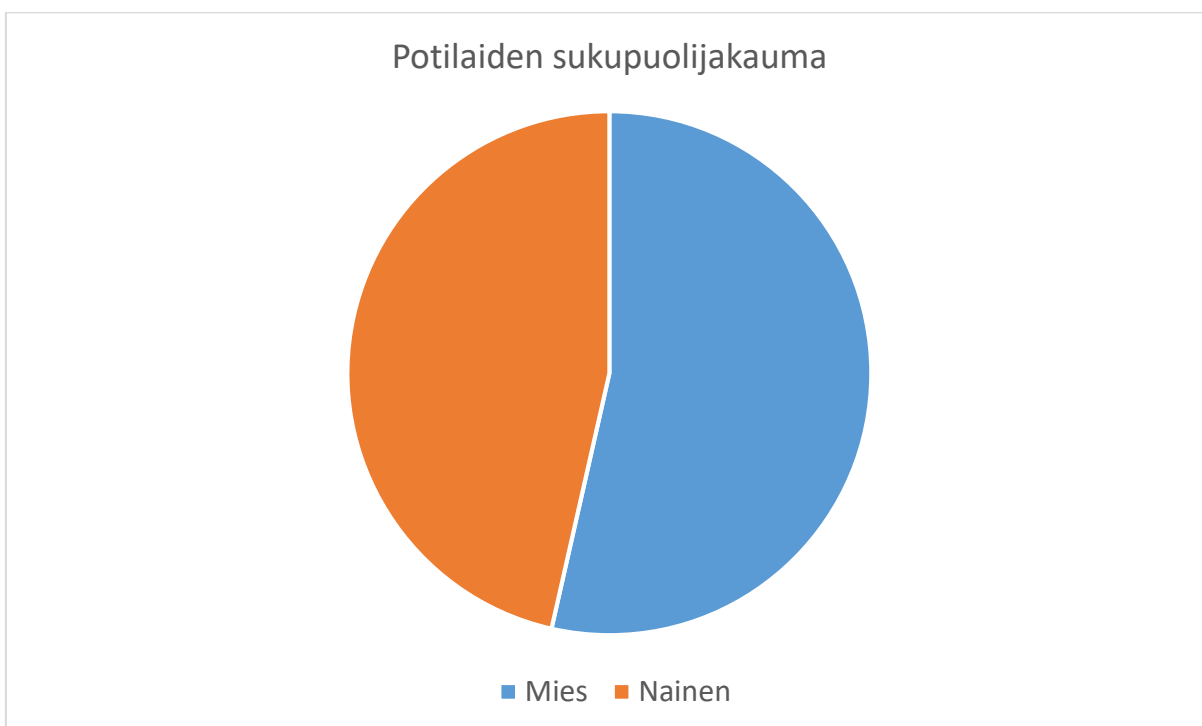
Vuosi	Syntyneet	Prosenttiosuus (%)
1988	15	9,7
1989	8	5,2
1990	12	7,7
1991	9	5,8
1992	16	10,3
1993	14	9,0
1994	9	5,8
1995	11	7,1
1996	10	6,5
1997	12	7,7
1998	11	7,1
1999	8	5,2
2000	7	4,5
2001	8	5,2
2002	5	3,2
Yhteensä	155	100,0



Potilaista 83 oli miessukupuolisia, ja 72 heistä oli naissukupuolisia. Mies/nainen-suhde oli 1,15.

Potilaiden sukupuolijakauma

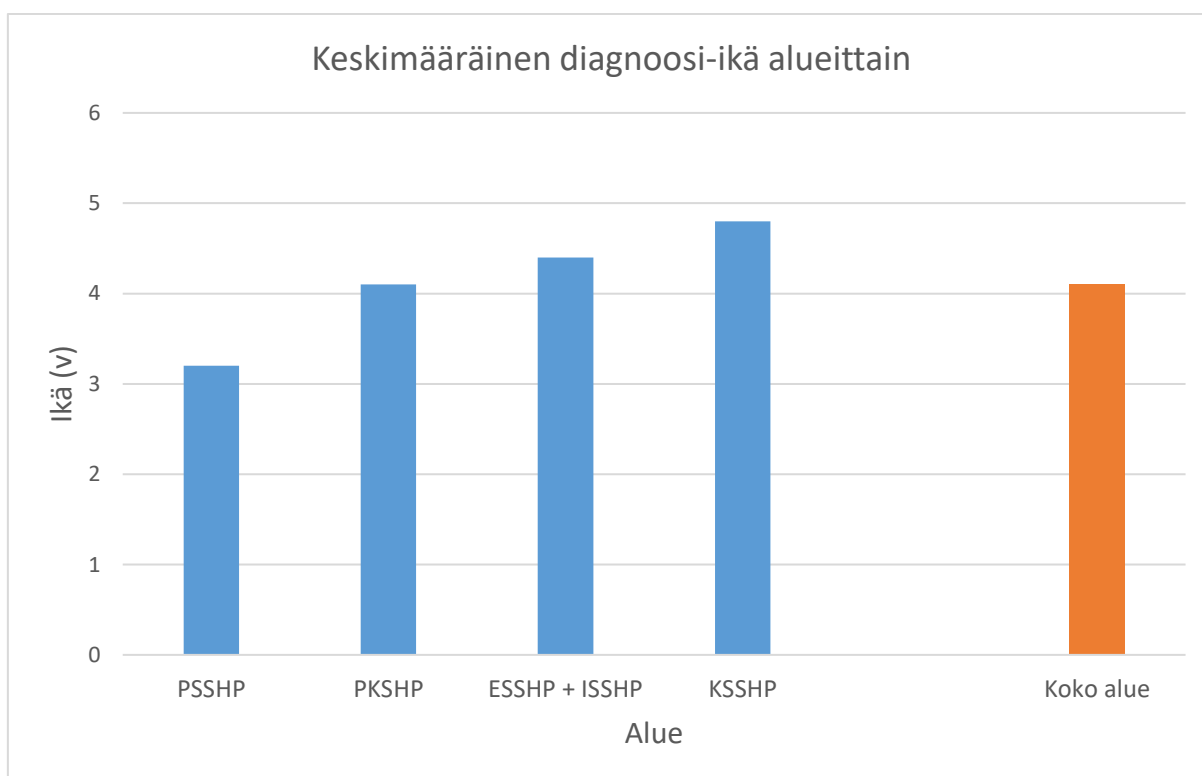
Sukupuoli	Lukumäärä	Prosenttiosuus (%)
Mies	83	53,5
Nainen	72	46,5
Yhteensä	155	100



Keskimääräinen diagnoosi-ikä oli koko KYS:n erityisvastuualueella 4,1 vuotta, PSSHP:n alueella 3,2 vuotta, PKSHP:n alueella 4,1 vuotta, ESSHP:n ja ISSHP:n yhdistetyllä alueella 4,4 vuotta ja KSSHHP:n alueella 4,8 vuotta.

Keskimääräinen diagnoosi-ikä alueittain

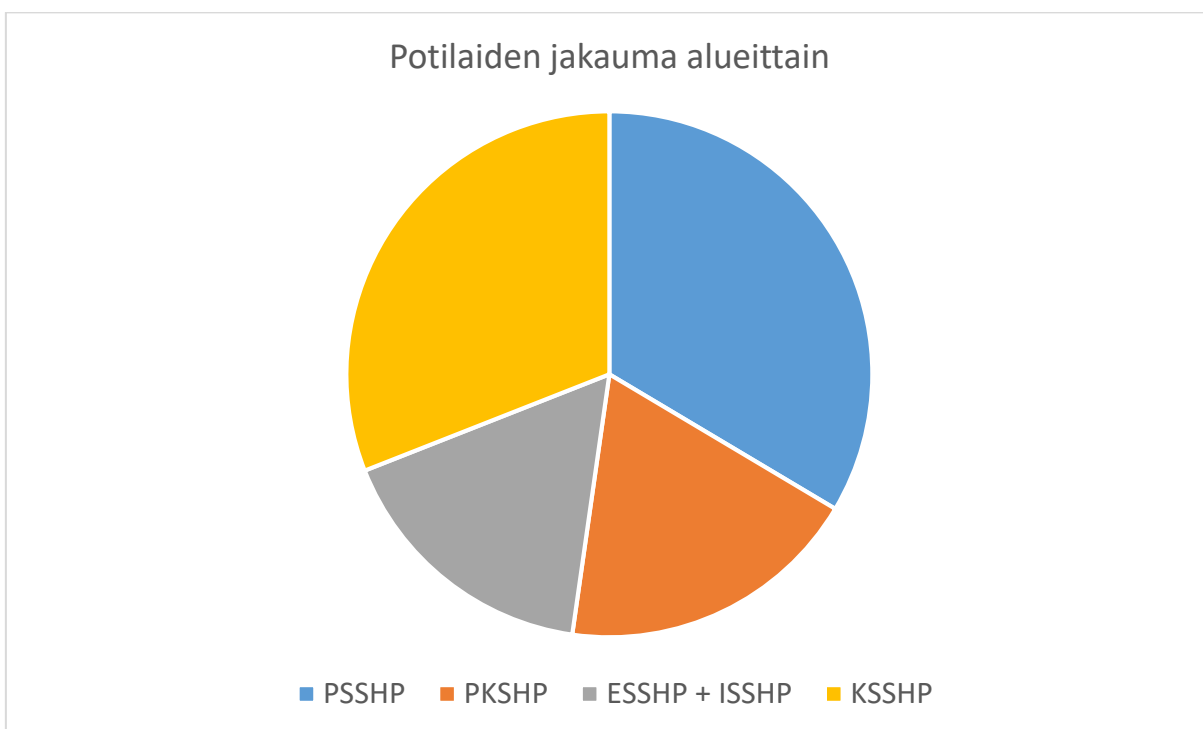
Alue	Keskimääräinen diagnoosi-ikä (v)
PSSHP	3,2
PKSHP	4,1
ESSHP + ISSHP	4,4
KSSHHP	4,8
Koko alue	4,1



Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin alueelta potilaita oli 52, Pohjois-Karjalan sairaanhoitopiiristä 29 ja Keski-Suomen sairaanhoitopiiristä 48 kappaletta. Etelä- ja Itä-Savon sairaanhoitopiirit yhdistettiin yhdeksi alueeksi, jossa potilaita oli 26 kappaletta.

Potilaiden jakauma alueittain

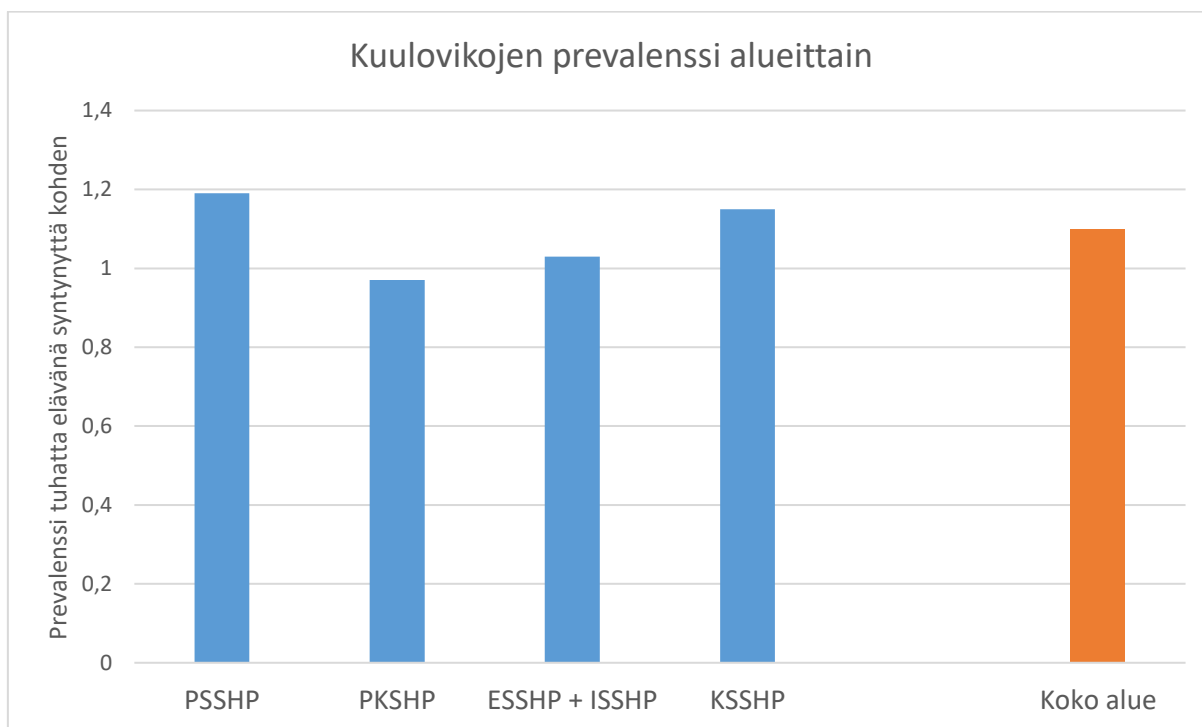
Alue	Potilaiden lukumäärä	Prosenttiosuus (%)
PSSHHP	52	33,5
PKSHP	29	18,7
ESSHP + ISSHP	26	16,8
KSSHHP	48	31,0
Koko alue	155	100



Vähintään keskivaikean kuulovian prevalenssit alueilla laskettiin diagnosoitujen potilaiden ja elävänä syntyneiden lasten lukumäärien perusteella. Vaikeudeltaan vähintään keskivaikean kuulovian prevalenssiksi tuhatta elävänä syntynyttä kohden saatiin PSSHP:n alueella 1,19, PKSHP:n alueella 0,97, KSSHP:n alueella 1,15 ja ESSHP:n sekä ISSHP:n alueilla 1,03. Prevalenssi koko KYS:n erityisvastuualueella oli 1,10 vähintään keskivaikeaa kuulovikaa tuhatta elävänä syntynyttä lasta kohden.

Kuulovikojen prevalenssi alueittain

Alue	Prevalenssi /1000
PSSHP	1,19
PKSHP	0,97
ESSHP + ISSHP	1,03
KSSHP	1,15
Koko alue	1,10



Aineistoon valittiin potilaita, joiden kuulovian vaikeusaste oli vähintään keskivaikea. Kuulovikojen luokituksessa käytimme EU:n työryhmän luokitusta, jossa keski-vaikeana kuulovikana pidetään tasoa $40 \text{ dB} \leq \text{BEHL}_{0.5-4 \text{ kHz}} < 70 \text{ dB}$, vaikeana tasoa $70 \text{ dB} \leq \text{BEHL}_{0.5-4 \text{ kHz}} < 95 \text{ dB}$ ja erittäin vaikeana tasoa $\text{BEHL}_{0.5-4 \text{ kHz}} \geq 95 \text{ dB}$. Tutkimuksen aineistossa kuulovian vaikeusaste oli keski-vaikea 91 potilaalla (59 %), vaikea 32 potilaalla (21 %) ja erittäin vaikea 32 potilaalla (21 %).

Kuulovikojen vaikeusasteiden jakauma

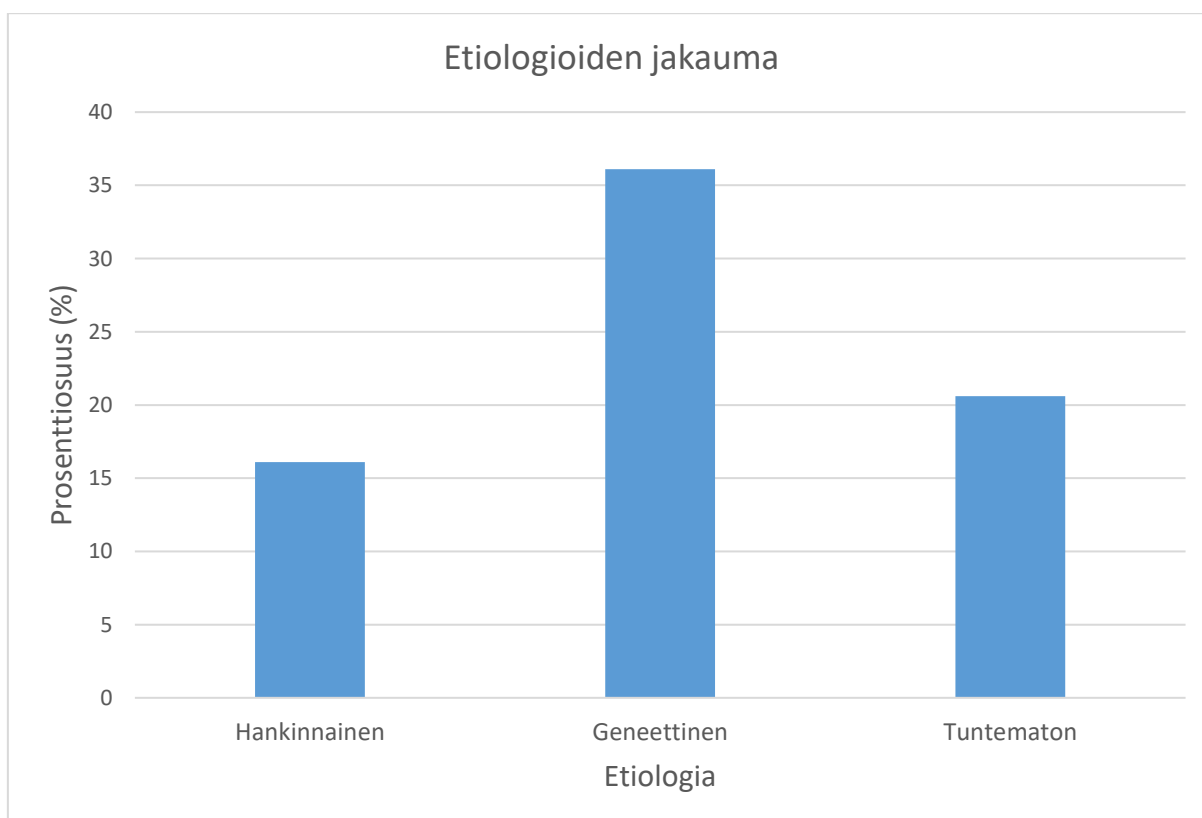
Vaikeusaste	Lukumäärä	Prosenttiosuus (%)
Keskivaikea	91	58,7
Vaikea	32	20,6
Erittäin vaikea	32	20,6
Yhteensä	155	100



Kuuloviat luokiteltiin etiologialtaan hankinnaisiksi, geneettisiksi ja tuntemattomiksi. 25 lapsella (16,1 %) oli hankinnainen kuulovika. 56 lapsella (36,1 %) oli geneettinen kuulovika. Geneettisistä kuuluvioista 36 (64 %) oli non-syndromaalisia ja 20 syndromaalisia (36 %). 74 lapsen (47,7 %) kuulovika jäi syyltään tuntemattomaksi.

Etiologioiden jakauma

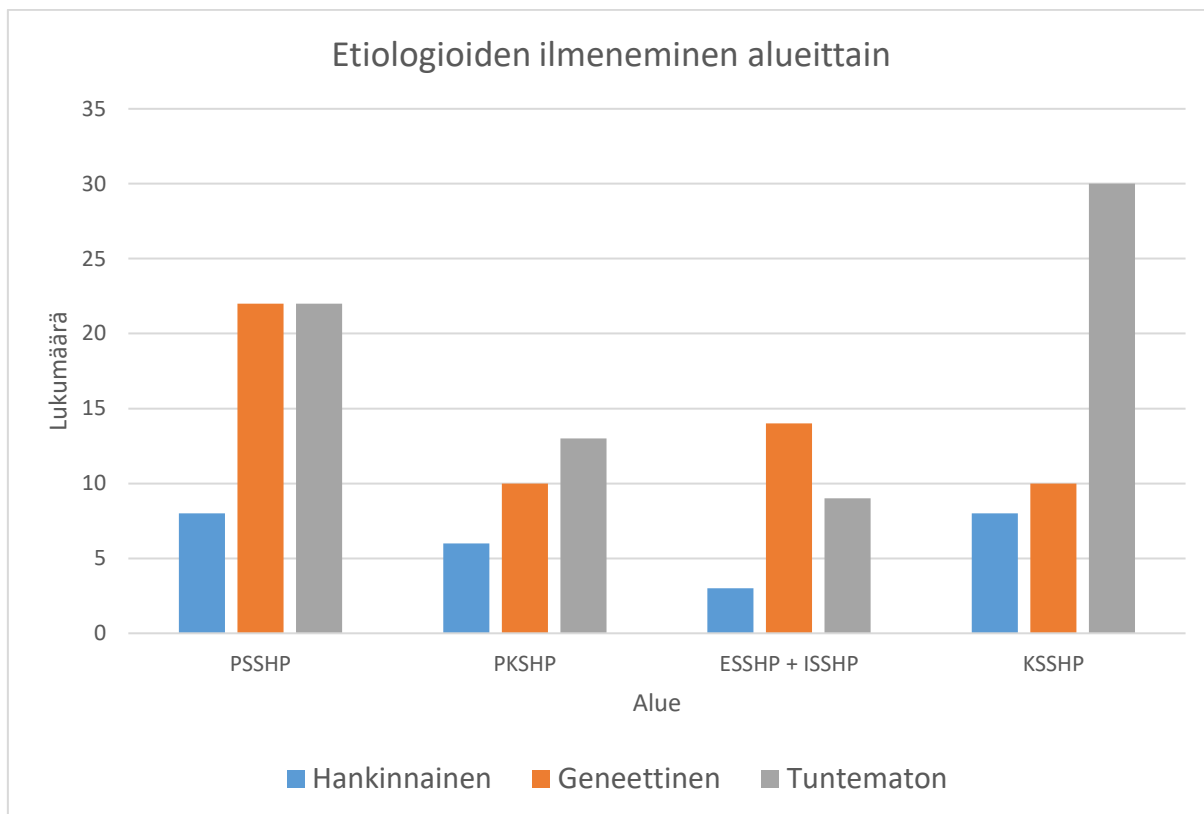
Etiologia	Lukumäärä	Prosenttiosuus (%)
Hankinnainen	25	16,1
Geneettinen	56	36,1
Tuntematon	32	20,6
Yhteensä	155	100



Etiologioiden erittely	
	Lkm
Geneettinen (n = 56)	
Non-syndromaalinen (n = 36)	
35delG/35delG	11
35delG/-	3
Ei GBJ2-mutaatiota	6
GBJ2 ei tutkittu	16
Syndromaalinen (n = 20)	
Usher	5
Alport	1
Waardenburg	1
IOSCA	1
CHARGE	1
Kongenitaalinfroosi	2
Facioscapulohumeraalinen lihasdystrofia	1
Trisomia-13	1
Corpus callosumin agenesia	1
Muu syndrooma	6
Hankinnainen (n = 25)	
Keskonen	9
Hapenpuute	7
Meningiitti	4
CMV-infektio	2
Muu syy	3
Tuntematon (n = 74)	
M34T/-	1
V371/-	1
Ei GBJ2-mutaatiota	13
GBJ2 ei tutkittu	59
Yhteensä	155

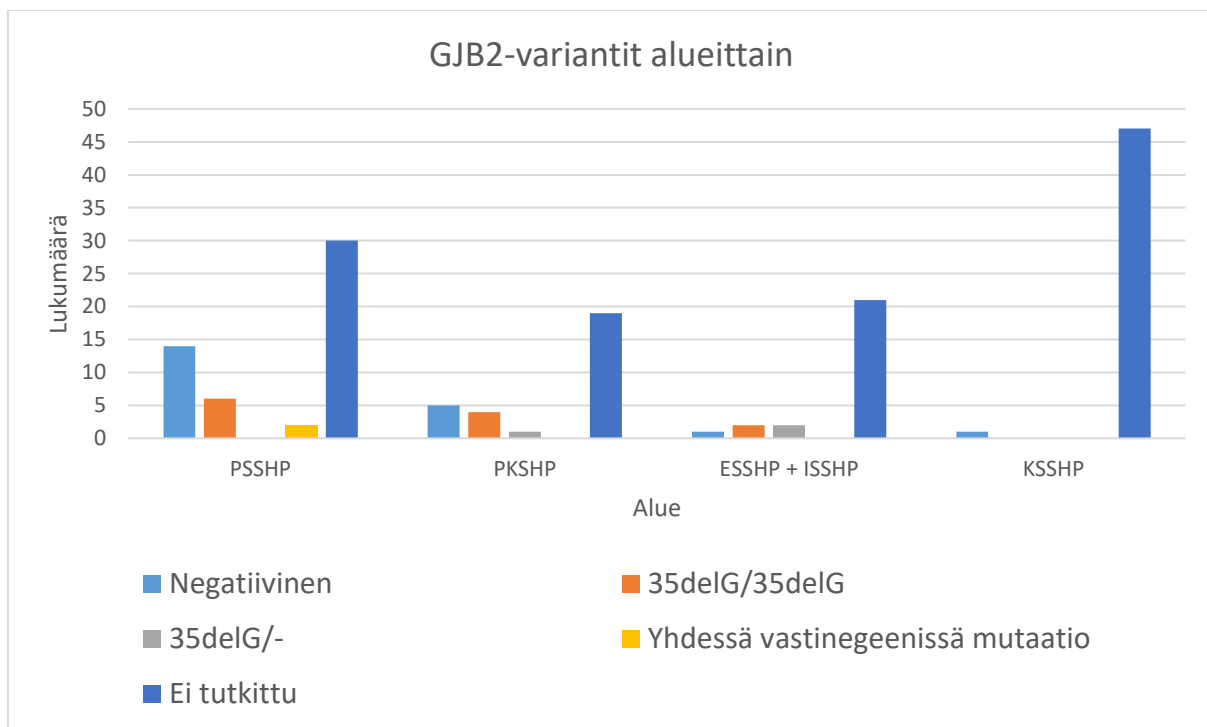
Etiologioiden ilmeneminen alueittain

Alue	Hankinnainen	Geneettinen	Tuntematon
PSSHP	8	22	22
PKSHP	6	10	13
ESSHP + ISSHP	3	14	9
KSSHP	8	10	30



GJB2-variantit alueittain

Alue	Negatiivinen	35delG/35delG	35delG/-	Yhdessä vastinegeenissä mutaatio	Ei tutkittu
PSSHP	14	6	0	2	30
PKSHP	5	4	1	0	19
ESSHP + ISSHP	1	2	2	0	21
KSSHHP	1	0	0	0	47
Yhteensä	21	12	3	2	117



Tutkimusaineiston 155 lapsesta 19 lapselle (12 %) oli asennettu sisäkorvaistute.



5. POHDINTA

Tässä tutkimuksessa käytetyllä aineistolla saatiin vähintään keskivaikean synnyntäisen kuulovian prevalenssiksi KYS:n erityisvastuualueella vuosien 1988-2002 aikana elävänä syntyneille lapsille 1,1/1 000 ($BEHL_{(0.5-4 \text{ kHz})} \geq 40 \text{ dB}$).

Tässä tutkimuksessa havaittiin vähintään keskivaikean synnyntäisen kuulovian prevalenssin olevan PSSHP:n alueella 1,2/1 000. Vuosien 1974 – 1987 aikana kyseinen prevalenssi oli Kuopion alueella 1,2/1 000 (Vartiainen E ym. 1997). Vähintään keskivaikeiden synnyntäisten kuulovikojen prevalenssi on siis pysynyt vuosien saatossa kyseisellä alueella hyvin tasaisena.

Pohjois-Suomen alueella vähintään keskivaikean synnyntäisen kuulovian prevalenssi vuosien 1973-1992 aikana oli 1,2/1 000 (Mäki-Torkko EM ym. 1998). Vastaava prevalenssi oli Etelä-Suomessa vuosien 1973-1990 aikana 1,1/1 000 (Karikoski JO 1995). Myös näiden suomalaisten tutkimusten tulokset ovat hyvin sopusoinnussa KYS:n erityisvastuualueelta kerätyn aineiston kanssa.

Täysin yhteneviä kansainvälisiä tutkimuksia prevalenssin suhteen on vaikea löytää johtuen erilaisista aineiston muodostamiskriteereistä kuten käytetystä raja-arvosta keskivaikealle kuulovialle. Prevalensseissa on myös vaihtelua eri etnisten ryhmien välillä. KYS:n erityisvastuualueelta kerätyn aineiston tulokset vastaavat hyvin Trentin alueella Englannissa tehtyä tutkimusta, jossa prevalenssi oli 1,12/1 000 ($BEHL_{(0.5-4 \text{ kHz})} \geq 40 \text{ dB}$) (Fortnum H ym. 1997). Virossa tehdyssä tutkimuksessa prevalenssiksi saatiin 1,72/1 000 ($BEHL_{(0.5-4 \text{ kHz})} \geq 40 \text{ dB}$) (Uus K ym. 2000), joka hieman eroaa KYS:n erityisvastuualueen prevalenssista.

Sukupuolijakauman osalta havaittiin vähintään keskivaikeaa kuulovikaa esiintyvän tutkimusaineistossa hieman enemmän miessukupuolella. Samanlainen trendi on havaittu myös aikaisemmissa tutkimuksissa (Mäki-Torkko EM ym. 1998).

Kuulovikojen etiologioiden jakautuminen geneettiseen, hankinnaiseen ja tuntemattomaan poikkesi hieman aikaisempiin tutkimuksiin verrattuna (Mäki-Torkko

EM ym. 1998, Morzaria S ym. 2004). KYS:n erityisvastuualueella etiologia jäi tuntemattomaksi useammassa tapauksissa kuin vertailututkimuksissa. Toisaalta hankinnaisten kuulovikojen määrä oli KYS:n erityisvastuualueella vertailututkimuksia pienempi. Geneettisten kuulovikojen osuus oli samaa luokkaa Mäki-Torkon ja Morzarian tutkimusten kanssa.

	KYS:n erva-alue n (%)	Mäki-Torkko n (%)	Morzaria n (%)
Geneettinen	56 (36 %)	100 (40 %)	4 006 (30 %)
Hankinnainen	25 (16 %)	55 (22 %)	3 817 (28 %)
Tuntematon	74 (48 %)	98 (39 %)	5 688 (42 %)
Yhteensä	155 (100 %)	253 (100 %)	13 511 (100 %)

KYS:n erityisvastuualueen 56 geneettisestä kuuloviasta 64 % oli non-syndromaalisia ja 36 % syndromaalisia. Tämä tulos vastaa hyvin vallitsevaa käsitystä geneettisten kuulovikojen jakaumasta.

Etiologialtaan tuntemattomia kuulovikoja havaittiin runsaasti etenkin KSSHP:ssä. Tätä selittää kuulovikaisten lasten hoidon keskittäminen aikaisemmin foniatrian erikoisalalle KSSHP:n alueella. Myös muilla alueilla tuntemattomiksi jääneitä kuulovikoja esiintyy melko paljon. Osa näistä selittänee synnynnäinen CMV-infektio, jota ei Suomessa seulota. Osa non-syndromaalisista geneettisistä sensorineuraalisista kuulovioista on luultavasti virheellisesti luokiteltu tuntemattomiksi puutteellisen diagnostiikan vuoksi. Connexin 26- ja Connexin 30-seula aloitettiin vuodesta 2002 lähtien, mikä paransi geneettisten kuulovikojen diagnostiikkaa.

Hankinnaisten kuulovikojen määrää kasvattanee lasten tehohoidossa aminoglykosidi-antibiootin käyttö.

Vähintään keskivaikeiden kuulovikojen keskimääräinen diagnoosi-ikä KYS:n erityisvastuualueella oli 4,1 vuotta, joka on kaukana suositellusta neljän kuukauden iästä. Jatkossa diagnoosi-ikä tulee luultavasti laskemaan nykyään käytössä olevan

tehokkaamman seulonnan ansiosta. Universaaliseulonta otoakustiseen emissioon tai aivorungon kuuloherätevästeeseen perustuen aloitettiin Joensuussa vuonna 2002 sekä Kuopiossa, Mikkelissä, Savonlinnassa ja Jyväskylässä vuonna 2007.

6. YHTEENVETO

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää varhaislapsuuden sensorineuraalisten kuulovikojen esiintyvyyttä ja etiologiaa Kuopion yliopistollisen sairaalan erityisvastuualueella. Tutkimusaineisto koostui vuosien 1988-2002 aikana alueella syntyneistä lapsista. Varhaislapsuuden vähintään keskivaikeiden sensorineuraalisten kuulovikojen prevalenssiksi tutkimusalueella saatiin 1,1 tapausta tuhatta elävänä syntynyttä lasta kohden. Kyseinen prevalenssi vastaa hyvin vallitsevaa käsitystä varhaislapsuuden sensorineuraalisten kuulovikojen esiintyvyydestä. Tutkimusaineiston kuulovioista 16,1 % oli hankinnaisia, 36,1 % geneettisiä ja 47,7 % jäi syyltään tuntemattomaksi. Etiologioiden osalta tässä tutkimuksessa saadut tulokset ovat hieman poikkeavia muihin tutkimuksiin verrattuna pienemmän hankinnaisten kuulovikojen osuuden ja suuremman tuntemattomien kuulovikojen osuuden vuoksi. Kuulovikojen keskimääräinen diagnoosi-ikä oli tutkimusalueella 4,1 vuotta, joka on liian korkea kansainvälisiin suosituksiin verrattaessa. Parantuneet diagnostiikkamahdollisuudet tullevat jatkossa alentamaan diagnoosi-ikää ja tarkentamaan kuulovian etiologian selvittämistä.

7. LÄHDELUETTELO

1. American Academy of Pediatrics, Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics*. 2007 Oct;120(4):898-921.
2. Dietz A, Lopponen T, Valtonen H, Hyvarinen A, Lopponen H. Prevalence and etiology of congenital or early acquired hearing impairment in eastern Finland. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009 Oct;73(10):1353-7.
3. EU Work Group on Genetics of Hearing Impairment, 1996, http://audiology.unife.it/www.gendeaf.org/hear/infoletters/Info_02.PDF, 28.3.2014
4. Fortnum H, Davis A. Epidemiology of permanent childhood hearing impairment in Trent region, 1985-1993. *Br J Audiol*. 1997 Dec;31(6):409-46.
5. Fowler KB. Congenital cytomegalovirus infection: Audiologic outcome. *Clin Infect Dis*. 2013 Dec;57 Suppl 4:S182-4.
6. Hepper PG, Shahidullah BS. Development of fetal hearing. *Arch Dis Child*. 1994 Sep;71(2):F81-7.
7. Hyvarinen A, Dietz A, Lopponen H. Auditory rehabilitation path for children. *Duodecim*. 2011;127(8):819-25.
8. Jalanko, H (2012). Kuulohäiriöt lapsella. Lääkärikirja Duodecim. <http://www.terveysportti.fi> 3/2014.
9. Kankkunen A. Pre-school children with impaired hearing in Goteborg 1964-1980. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1982;391:1-124.
10. Karikoski JO, Marttila TI. Prevalence of childhood hearing impairment in southern Finland. *Scand Audiol*. 1995;24(4):237-41.

11. Levi H, Tell L, Cohen T. Sensorineural hearing loss in Jewish children born in Jerusalem. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2004 Oct;68(10):1245-50.
12. Maki-Torkko EM, Lindholm PK, Vayrynen MR, Leisti JT, Sorri MJ. Epidemiology of moderate to profound childhood hearing impairments in northern Finland. any changes in ten years? *Scand Audiol*. 1998;27(2):95-103.
13. Morzaria S, Westerberg BD, Kozak FK. Systematic review of the etiology of bilateral sensorineural hearing loss in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2004 Sep;68(9):1193-8.
14. Nuutinen et al, Korva-, nenä- ja kurkkutaudit ja foniatrian perusteet, 2011, sivut 302-303
15. Sahlberg H, Salonen J, Jaaskelainen S, Lapinleimu H. Screening for hearing loss in newborns at Turku university central hospital. *Duodecim*. 2011;127(18):1934-41.
16. Semenov YR, Yeh ST, Seshamani M, Wang NY, Tobey EA, Eisenberg LS, Quittner AL, Frick KD, Niparko JK; CDaCI, Investigative Team: Age-Dependent Cost-Utility of Pediatric Cochlear Implantation. *Ear Hear* 2013;34:402–412
17. US Preventive Services Task Force. Universal screening for hearing loss in newborns: US preventive services task force recommendation statement. *Pediatrics*. 2008 Jul;122(1):143-8.
18. Uus K, Davis AC. Epidemiology of permanent childhood hearing impairment in Estonia, 1985-1990. *Audiology*. 2000 Jul-Aug;39(4):192-7.
19. Van Camp G, Smith RJH. Hereditary hearing loss homepage: <http://hereditaryhearingloss.org> 5/2006.

20. Vartiainen E, Kemppinen P, Karjalainen S. Prevalence and etiology of bilateral sensorineural hearing impairment in a Finnish childhood population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1997 Aug 20;41(2):175-85.

21. Willems PJ. Genetic causes of hearing loss. *N Engl J Med.* 2000 Apr 13;342(15):1101-9.