

Maastricht Otitis Media with Effusion Study (MOMES) : a prospective longitudinal study in infants from 0 to 2 years

Citation for published version (APA):

Engel, J. A. M., & Anteunis, L. J. C. (2000). Maastricht Otitis Media with Effusion Study (MOMES) : a prospective longitudinal study in infants from 0 to 2 years. Maastricht: Universiteit Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/2000

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary, conclusions and recommendations



Summary

This thesis was intended to provide greater insight into the epidemiology and effects of otitis media with effusion (OME) during infancy on the basis of a prospective longitudinal study, also named the Maastricht Otitis Media with Effusion Study (MOMES).

The general introduction summarises background aspects such as the definition, aetiology and epidemiology of OME in childhood. Also diagnostic instruments, treatment, economic implications, and short- and long-term effects of OME are briefly described. Based on previous research, our thesis postulates that infants with hearing loss due to OME will suffer developmental delay. In a prospective longitudinal study, a cohort of 100 high-risk-born and 150 healthy-born infants is followed from 0 to 27 months of corrected age in order to study this postulation. The occurrence and effects of OME during infancy were determined using standardised assessments.

Chapter 1 describes in detail the prevalence rates and predictive values of parent-reported symptoms (ear infection, hearing loss, mouth breathing, snoring and common cold) in identifying middle ear effusion from birth to 2 years. The results of questionnaire based parental reports of 150 healthy-born infants were compared with the state of the middle ear assessed by otoscopy and tympanometry at three-monthly intervals. Prevalence rates were in agreement with other studies and showed the following ranges: OME, 39%-53%, parent-reported ear infection, 2%-20%, hearing loss, 2%-7%, mouth breathing, 30%-41%, snoring, 31%-41% and common cold, 65%-81%. Findings in this study demonstrated wide ranges in predictive values of each symptom separately, and moderate discriminative ability of all five symptoms together in predicting OME. Common cold demonstrated the highest sensitivity (83%) with a low specificity of 36%. Hearing loss gave the highest positive predictive value (70%) with a moderate negative predictive value (54%). Positive predictive value increased with the number of anamnestic questions answered positively. A questionnaire based on parent-reported symptoms, using the items ear infection, hearing loss, and common cold separately, appeared to be a moderately sufficient instrument in predicting OME during infancy. In cases that all anamnestic questions were answered positively, the questionnaire will be a valuable instrument in predicting OME. It should be noted, however, that absence of parent-reported symptoms does not necessarily indicate the absence of OME.

In **Chapter 2** the validity of parental reporting in the detection of acute otitis media (AOM), OME and related hearing impairment during infancy was analysed and discussed in detail for a group of full-term and a group of pre-term infants three months of age and older. Parental reports were obtained prior to assessing the middle ear condition, using otoscopy and tympanometry, and hearing levels with conditioned orientation reflex audiometry. Despite the repeated feedback which parents received on the diagnostic findings during the course of the follow-up, the majority failed to recognise the presence of AOM, OME and hearing impairment. Studying developmental sequelae of OME and hearing loss, researchers should not rely on parental reporting to document OME- and hearing loss-history. Parents and patients do adequately remember doctor consultations and treatment, but an 'unknown OME-history group' or an 'unknown hearing loss-history group' will not be free of disease. Parental reporting should therefore not be used as a diagnostic or monitoring instrument.

Chapter 3 describes the prognostic value of parent-reported symptoms (hearing loss, ear infection, mouth breathing, snoring and common cold) in the assessment of chronic

OME during the first and second year of life. A group of 122 infants was examined. Results demonstrated a cumulative incidence of chronic OME (*i.e.* ≥ 2 incidents of OME) at 1 and 2 years, respectively, 63% and 89%. The infants were categorised into three sub-groups with respectively none ($n=13$), mild ($n=78$) and severe ($n=31$) chronic OME. Analysis revealed that all symptoms in the first year of life were significantly associated with severe chronic OME. In the second year, only hearing loss was associated with a higher risk for severe chronic OME. The risk for severe chronic OME increased when symptoms were combined. Our results suggest that a questionnaire based on only symptoms during the first year of life may assist in screening and managing severe chronic OME.

Chapter 4 describes otoscopic findings in relation to tympanometry during infancy. To determine the value of different otoscopic findings in diagnosing otitis media with effusion, 3780 otologic examinations of 250 infants at ages 0-2 years were compared with tympanometric findings. Following success rates of procedures were found: otoscopy, 85%-91%, tympanometry, 74%-94%, either otoscopy or tympanometry, 89%-99%. Glue was noted as most frequent abnormal otoscopic feature, *i.e.* depending on age 6%-32%. Fluid line/bubbles, bulging/hyperaemia or otorrhoea were rarely (0-5%) observed and contributed little to the diagnosis otitis media with effusion. No structural changes of the tympanic membrane were observed. Analysis of tympanometric data revealed that prevalences of tympanogram type B (21%-44%), C_1 (0.5%-16%) and C_2 (0%-8%) were age dependent. Since comparison of otoscopic and tympanometric findings indicated sufficient diagnostic agreement (Cohen's kappa between 0.41 and 0.74) at age 6-24 months, we believe that otoscopy is a valid instrument in diagnosing otitis media with effusion in this young age group. In addition, our findings suggest that tuba-dysfunction and otitis media with effusion are age-dependent disorders during infancy without structural effects on the tympanic membrane.

Chapter 5 gives the prevalence rates of OME from 0 to 2 years of age in a group of healthy-born ($n=150$) versus a group of high-risk-born ($n=100$) infants. In order to determine OME, otoscopy and tympanometry were performed at three-monthly intervals beginning at term date. The Maastricht Otitis Media with Effusion Study (MOMES) algorithm was used to standardise the diagnosis. This chapter describes the MOMES-diagnostic algorithm in detail. Analysis of this study revealed that the distribution of relevant background characteristics was similar in both groups except for gestational age and birth-weight, which were significantly lower (p -value < 0.001) in the high-risk-born group. The ratio of unilateral: bilateral OME was found to be 2:3. Prevalence rates of OME were strongly associated with age (p -value < 0.001). During the first months of life, OME prevalence rates increased rapidly in both groups, but did not differ significantly. However, from the age of 6 months on, OME prevalence rates of the high-risk group became significantly higher compared with the normal group (p -value < 0.05). The peak prevalence of OME (59% in the high-risk versus 49% in the normal group) was observed around the age of 10 months. Although gradual decreasing prevalence rates were noted in both groups with aging, the differences between high-risk and healthy-born infants remained, at least up to 24 months. The results of our study suggest that OME is a very prevalent, age-dependent disorder during infancy, especially in high-risk-born infants. Peak-prevalence of OME was found in the second half of the first year of life.

Chapter 6 describes risk factors of OME during infancy. Associations of possible risk factors with prevalence of OME were prospectively studied in a cohort of 250 infants, aged 0 to 2 years. In order to determine OME, otoscopy and tympanometry were performed at three-monthly intervals beginning at term date. Eighteen epidemiologically relevant features were inventoried by means of standardized questionnaires. Multivariate analysis controlled for possible confounding factors. Prevalence of OME was most strongly associated with age (p -value <0.001). Other factors significantly associated with the prevalence of OME (p -value <0.05) were gestational age, birth weight, breastfeeding, day-care attendance, number of siblings, season, and parent-reported ear infection, hearing loss, mouth breathing and common cold. No significance was found for gender, date of birth, passive smoking, family history of otitis media, parental socio-economic status and histories of snoring and consultation of a physician. Both intrinsic and extrinsic factors appear to play an important role in the prevalence of OME. Some of the risk factors appeared to be time-dependent.

Chapter 7 describes the possible risk factors for chronic OME in a group of former Neonatal Intensive Care Unit (NICU) infants. Earlier studies have reported that newborns in the NICU and even later have a high incidence of OME. It is unclear which aspects play a role in the incidence of chronic OME during infancy. In order to investigate the effect of nasally-placed tubes, cranial growth, immune system, and neuromotoric function on the occurrence of chronic OME, 83 NICU patients were observed prospectively for middle ear status. Duration and type of treatment with nasal tubes were obtained from the NICU notes. At the NICU, and 1 and 2 years of age the cranial circumference and neuromotor function were assessed. As a proxy for disturbed local immune system parental reports of snoring, mouth breathing and common cold were used. Multivariate analysis revealed that infants treated with nasotracheal and nasopharyngeal tubes showed a marginally significant increased risk for chronic OME (OR=3.2 [95% CI 0.5-21.2]). Treatment with nasogastric tubes appeared to have a lower risk for chronic OME (OR=1.5 [95% CI 0.1-25.1]). No significant effect was found for cranial circumference. Signs of disturbed local immunity during the first 6 months of life (OR=1.4 [95% CI 0.4-4.7]), as well as impaired neuromotoric function (OR=1.9 [95% CI 0.5-6.8]), showed also a marginally significant increased risk for chronic OME. In this regard, our findings suggest that nasally placed tubes for ventilator assistance, disturbed local immunity and impaired neuromotoric function might be associated with chronic OME.

The audiologic profile of otitis media in infants is described in **Chapter 8**. Audiometric methods which can be used for infants are different from those used in adults. Despite 30 years of experience with hearing assessment in infants and children, audiometry is often believed to be unreliable in this young population. OME-studies that have examined outcome relative to hearing are few.¹⁴ In most studies there is either a lack of data concerning subjects' hearing levels, or the presence of OME is taken as a proxy for hearing loss. The validity of results obtained with behavioural audiometry in infants is well documented, but because of differences in signal, sound field and test protocol, clinics are advised to establish normative data for their own setting.⁵ In **Chapter 9** we describe normative narrow-band noise thresholds at 0.5, 1, 2, 4, and 8 kHz for free-field behavioural observation audiometry (BOA) and conditioned orientation reflex audiometry (CORA). The results indicate that healthy-born infants and high-risk-born infants behave differently in these audiometric tasks, so normative values were developed for each group. Success rates were over 87% for all frequencies, except for 8 kHz. Behavioural thresholds

were reliable and improved with age for both methods, but this reflection of maturational changes in auditory functioning was not frequency dependent. Large improvements were observed in thresholds obtained in infants of the same age, using CORA compared to BOA. In **Chapter 9** we assess the feasibility of BOA and CORA in infants ranging in age from 20-30 weeks postterm. Infants were tested with both methods, in changing order. We concluded that the conditioning in CORA results in a 16.4 to 18.6 dB improvement of the behavioural thresholds in these young infants. CORA would therefore be the method of choice in estimating the hearing function, even in infants of 20-30 weeks.

The relationship between different diagnostic algorithms used for OME and the hearing loss accompanying the disease in infants is assessed in **Chapter 10**. Based on clinical findings, a flat audiogram with an average hearing loss between 20 and 30 dB can be expected in the presence of OME.⁶ The MOMES cohort is probably a more representative sample as far as OME is concerned, than OME-patient groups are. Subtracting age- and method-appropriate reference hearing levels from the levels obtained in infants with bilateral OME, we found an average loss between 5.2 dB and 8.6 dB, depending on the OME-definition used. Hearing loss due to OME in our study group formed a continuum between no loss at all and 50 dB, clearly much smaller than in patients consulting doctors for chronic or severe middle ear disease. The mere presence of OME is a poor predictor of hearing thresholds and should therefore not be taken as a proxy for a 20 dB hearing loss.

The influence of early life OME on language development and auditory brainstem maturation is described in **Chapter 11** and **Chapter 12** respectively. Recent studies emphasise the need to take into account the complex set of developmental influences on speech and language development.^{7,8} Cognitive development, gender, age of assessment, socio-economical status of the parents, breastfeeding, passive smoking, perinatal risk factors play an important role in language acquisition. The use of dialect also influences language assessment scores. A model predicting language outcome reveals that hearing loss resulting from OME has a negative effect on language comprehension and production, not the mere presence of OME.

Auditory brainstem maturation in humans is reflected in shortening interpeak latencies of the auditory brainstem evoked responses (ABR) with age. ABR interpeak latencies were measured in healthy-born infants shortly after birth and at 1 and 2 years of age. Changes with age in individual ears were analysed as a function of factors presented at birth (birth weight, length of pregnancy, gender) and events occurring during the follow-up period (passive smoking, breast feeding and OME- and hearing loss-variables). Both OME and hearing loss variables significantly alter the maturation of auditory brainstem transmission time. Effects of variables documented at birth or during the first year of life are clearer at age 2 years than at age 1 year.

Conclusions and recommendations

In this prospective-longitudinal study of 250 infants, otitis media with effusion was found a highly prevalent (19%-59%), age-dependent, disorder during infancy, especially in high-risk-born infants. Our results indicate that even chronic OME, defined as a condition of ≥ 2 incidents of OME, was a very prevalent disease (cumulative incidence rates were 63% and 89% at 1 and 2 years, respectively). As tympanometry may not be reliable in infants younger than 7 months,⁹ we are aware of the risk of underestimating the prevalence rates during the first half year. We consider that studies that validate tympanometry in this very young age group are very scarce and based on relatively small patient numbers. In this regard, we believe that it would be worthwhile to develop new studies dealing with the validation of this instrument (e.g. high-frequency tympanometry) from birth to 6 months of age in order to provide better insight in the occurrence of OME at this young age.

A peak-prevalence of OME was found in the second half of the first year of life. Although highly speculative, we postulated that the prevalence-age curve of our study is essentially associated with some developmental aspects of the immune system as described earlier,¹⁰ and with the function of the Eustachian tube. Indeed, we obtained some support for this postulation as we determined both intrinsic and extrinsic risk factors for OME. The results of our study revealed more or less associations between OME and gestational age, birth weight, breastfeeding, day-care attendance, number of siblings, season, parent-reported ear infection, hearing loss, mouth breathing and common cold; moreover, factors such as nasally-placed tubes for ventilator assistance, disturbed local immunity and impaired neuromotoric function appeared to be associated with chronic OME. More fundamental research is needed to confirm our findings and postulations in order to provide greater insight in the exact aetiology and pathogenesis of OME.

Knowledge of the predictive factors of OME (*i.e.* risk factors associated with the prevalence of OME) as found in this study may help resolve certain apparent contradictions in the literature on prevalence and would aid in the understanding of causation. Some factors may be either age-dependent (birth-weight and premature birth) or time-dependent (breastfeeding, day-care attendance and season), which might explain the fluctuating character of the disease. We suggested that further research is needed to explore prognostic factors of OME (*i.e.* risk factors associated with persistent or recurrent OME) which may be important in developing prevention and/or treatment strategies. In this regard, we found in a prospective study that parent-reported symptoms such as hearing loss, ear infection, mouth breathing, snoring and common cold, had significant prognostic value in the assessment of infants with severe chronic OME, especially in the first year of life. On the other hand, as we found that sensitivity, specificity and negative predictive value of parental reports appeared to be moderate or low, we realise that chronic OME cannot be excluded when no symptoms are reported. OME remains a silent disease, which often occurs without any recognisable symptom, especially during infancy. A guideline consisting of diagnostic and prognostic factors obtained by a questionnaire filled out by the parents may assist the caregiver in screening and managing severe chronic OME during infancy. From this prospective longitudinal study, it is justified that such a guideline should obtain questions about ear infection, mouth breathing, snoring and common cold during the first year of life, and hearing loss during the first two years

of life. More prospective studies are needed to examine the prognostic value of other intrinsic and extrinsic features in the assessment of severe chronic OME.

Until now, no prospective study investigated the predictive value of symptoms related with OME as reported by parents during infancy. Knowledge of these predictive values is important in the absence of other diagnostic tools, *i.e.* pneumatoscopy, audiometry and tympanometry. Findings in this thesis demonstrated that a questionnaire based on parent-reported symptoms, using the items ear infection, hearing loss, and common cold separately, might be a moderately sufficient instrument in predicting OME during infancy. In cases that all anamnese questions are answered positively, the questionnaire will be a valuable instrument in predicting OME. It should be noted, however, that absence of parent-reported symptoms does not necessarily indicate the absence of OME.

Since a proportionately high number of infants for whom the parents reported positively to the anamnese questions did indeed demonstrate clinically diagnosed OME, we suggest that the questionnaire is a moderately sufficient instrument in predicting OME during infancy. The majority of the parents however, fail to recognise the presence of AOM, OME and hearing impairment. Studying developmental sequelae of OME and hearing loss, researchers should not rely on parental reporting as a diagnostic or monitoring instrument to document OME and hearing loss history.

This finding does not, in itself, exclude the possibility that other parental reports are better in identifying infants with OME. Inquiring about previous otological history and risk factors may help in the detection of OME (predictive factors), and may help to identify patients at risk for chronic OME (prognostic factors). It is also possible that parents, informed in more detail about acute symptoms of ear infection (ear discharge, ear ache, irritability, restless sleep) and about otitis-media-related-behaviour, may then be able to better signalise middle ear disease.

At present, the primary care physician may lack the instruments and skills of pneumatoscopy, audiometry and tympanometry while parents may be the only source of hearing and ear symptoms of their infant.^{11,12} A first analysis of part of the data presented in this report spurred us to seek parent-reported OME-specific behaviour in one and two year olds. Preliminary findings revealed that it might be possible to construct a short questionnaire with a good positive predictive value for OME,¹³ but methods to increase sensitivity remain to be discovered. More research is needed on both the accuracy and reliability of parental reports based on otitis-media-related-behaviour characteristics of their infant, as well as identifying other risk factors for OME. Also, the need for the primary care physician to possess the skills and instruments necessary for clinically diagnosing OME should get more attention.¹¹ Our study demonstrated that otoscopy appeared to be a valid instrument in diagnosing OME, at least from 6 to 24 months of age. In this regard, we suggest that otoscopy is a reliable substitute in cases where tympanometry fails.

Observational studies reported that the presence of OME between age 2 and 8 years can cause structural changes of the tympanic membrane (18%-40%).^{14,15} However, as far as we know, it was unknown until now whether OME also affects the tympanic membrane during infancy. Despite cases of chronic OME with long-lasting middle ear effusion varying between 3-24 months as reported earlier,¹⁶ we found no severely changed structures of the tympanic membrane, such as atelectasis, perforation, cholesteatoma, myringosclerosis or atrophy during our follow-up of the children until the age of 2 years. In this regard, we assume the risk is very low (at least less than 0.5% in an unselected

population) that chronic otitis media with effusion will affect the eardrum structurally during infancy.

OME-studies that examine developmental outcome (cognitive, speech, language, brainstem maturation,...) need to take into account the complex set of developmental influences on infant and child development. Hearing loss resulting from OME does play an important role in the language development in our cohort, next to gender, age of assessment, socio-economic status of the parents, breastfeeding, passive smoking, perinatal risk factors and the use of dialect.

The mere presence of OME however, is a poor proxy for hearing loss. Based on findings in OME-patient groups, a flat audiogram with an average hearing loss between 20 and 30 dB is expected in the presence of OME. In a more representative sample as far as OME is concerned, using age- and method-appropriate reference hearing levels, we found an average loss between 5.2 dB and 8.6 dB. This difference can explain, at least in part, the controversial findings when clinical observations on OME sequelae and treatment benefits are compared to research outcome in unbiased population samples. The validity of thresholds obtained with behavioural audiometry in infants has been well documented for the past 25 years. Hearing levels can be assessed with conditioned orientation reflex audiometry in infants, even in a clinical setting and with infants of 20–30 weeks old. With neonatal hearing screening becoming universal, the clinical application of audiometric assessment in the very young will hopefully become a widespread practice and develop further. Hearing assessment is a requisite in research examining outcome in relation to OME.

Auditory brainstem evoked response studies in young populations with OME-histories share the findings that brainstem conduction time is increased compared to controls. This agreement is obtained despite differences in methodology, subjects and OME-documentation. Further research is needed however, to connect these indications for an altered brainstem electrophysiology with other aspects of auditory perception and speech, language and communicative development.

References

1. Wallace JF, Gravel JS, McCarron CM, Ruben RJ. Otitis Media and Language Development at 1 Year of Age. *Journal of Speech and Hearing Disorders* 1988;53(3):245-51.
2. Friel Partt S. Otitis Media with Effusion and the Development of Language: A Review of the Evidence. *Topics in Language Disorders* 1990;11(1):11-22.
3. Gravel JS, Wallace JF, Ruben RJ. Early otitis media and later educational risk. *Acta Otolaryngol Stockh* 1995;115(2):279-81.
4. Roberts JE, Burchinal MR, Clarke Klein SM. Otitis media in early childhood and cognitive, academic, and behavior outcomes at 12 years of age. *J Pediatr Psychol* 1995;20(5):645-60.
5. Wilson WR, Thompson G. Behavioral audiometry. In: Jerger J, editor. *Pediatric Audiology*. San Diego: College Hill Press, 1984:1-44.
6. Kokko E. Chronic secretory otitis media in children. *Acta Otolaryngol (Suppl)* 1974;327:7-44.
7. Bennett K, Haggard MP. Behaviour and cognitive outcomes from middle ear disease. *Arch Dis Child* 1999;80:28-35.
8. Rvachew S, Slawinski EB, Williams M, Green CL. The impact of early onset otitis media on babbling and early language development. *J. Acoust.Soc.Am.* 1999;105(1):467-475.

9. Paradise JL, Smith CG, Bluestone CD. Tympanometric detection of middle ear effusion in infants and young children. *Pediatrics* 1976;58:198-210.
10. Lim DJ, Bluestone CD, Casselbrant M, Klein JO, Ogra PL, editors. Epidemiologic aspects of otitis media with effusion in infancy. Recent Advances in Otitis Media. Proceedings of the Sixt International Symposium.; 1996; Fort Lauderdale. B.C. Decker Inc.
11. Hsu GS, Levine SC, Giebink GS. Management of otitis medie using agency for Health Care Policy and Research guidelines. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118:437-443.
12. Bennet K, Higson J, Haggard M. Do GPs have the techniques for 'wachtful waiting' in glue ear? *Br J Gen Pract* 1998;48:1079-1080.
13. Tos M, Thomsen J, editors. Parent reported otitis media with effusion-related behavior in children of 12-36 months of age. Development of an instrument. Otitis Media Today. Third Extraordinary Symposium on Recent advances in Otitis Media.; 1997; Copenhagen. Kugler Publications: The Hague.
14. Schilder AGM. Long-term effects of otitis media with effusion in children. PhD Thesis. Catholic University Nijmegen, 1993.
15. Tos M, Stangerup SE, Holm-Jensen S, Sørensen CH. Spontaneous course of secretory otitis media and changes of the eardrum. *Arch. Otolaryngol* 1984;110:281-289.
16. Engel JAM, Anteunis LJ, Volovics A, Hendriks JJT, Manni JJ. Chronic otitis media with effusion during infancy. Have parent-reported symptoms prognostic value? A prospective longitudinal study from 0 to 2 years of age. *Clinical Otolaryngology* 1999;24:417-423.

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen



L.J.C. Anteunis, J.A.M. Engel

Samenvatting

De Maastricht Otitis Media met Effusie Studie (MOMES) is een prospectief, longitudinale studie, opgezet om een beter inzicht te krijgen in de epidemiologie en de effecten van otitis media met effusie (of OME) gedurende de eerste twee levensjaren van het kind.

In de algemene inleiding worden de achtergronden van OME beschreven zoals de definitie, etiologie en epidemiologie tijdens de kinderjaren. Zo ook worden diagnostiek, behandeling, economische gevolgen, korte en lange termijn effecten van OME in het kort beschreven. Gebaseerd op eerder onderzoek wordt geopperd dat jonge kinderen die een gehoorverlies hebben tengevolge van OME in hun ontwikkeling geremd worden. Om deze hypothese te toetsen werd in een prospectieve, longitudinale studie een cohort van 100 hoog-risico-geboren kinderen (*i.e.* kinderen uit de Neonatale Intensieve Care Unit) en 150 gezond geborenen onderzocht vanaf de geboorte tot aan de (gecorrigeerde) leeftijd van 27 maanden. Het voorkomen van OME en de effecten ervan werden bepaald met gestandaardiseerde tests.

Hoofdstuk 1 beschrijft gedetailleerd de prevalenties en de voorspellende waarden van door de ouders gerapporteerde symptomen (oorontsteking, gehoorverlies, open mond ademhaling, snurken en verkoudheid) om OME vast te stellen tussen geboorte en de leeftijd van 2 jaar. Om de drie maanden werden de resultaten van de op een vragenlijst gebaseerde ouderrapportage vergeleken met de otoscopische en tympanometrische bevindingen bij 150 gezondgeborenen. Prevalenties kwamen overeen met andere studies en gaven de volgende resultaten: OME, 39%-53%, door ouders gerapporteerde oorontsteking, 2%-20%, gehoorverlies, 2%-7%, open mond ademhaling, 30%-41%, snurken, 31%-41% en verkoudheid, 65%-81%. De studieresultaten tonen een brede spreiding in de voorspellende waarde van elk symptoom apart. De vijf symptomen samen bleken een matige voorspellende waarde voor OME te hebben. Verkoudheid liet de hoogste sensitiviteit zien (83%) met een lage specificiteit (36%). Gehoorverlies gaf de beste positief voorspellende waarde (70%) met een matige negatief voorspellende predictieve waarde (54%). De positief voorspellende waarde nam toe met het aantal anamnese vragen die positief beantwoord werden. Een vragenlijst gebaseerd op door ouders gerapporteerde symptomen, met de items oorontsteking, gehoorverlies, open mond ademhaling, snurken en verkoudheid bleek slechts een matig instrument te zijn om de aanwezigheid van OME bij het jonge kind te voorspellen. Alleen in die gevallen waarbij alle vragen positief beantwoord werden, was de vragenlijst een waardevol instrument. Opgemerkt dient dat kinderen waarbij de ouders geen symptomen rapporteren, niet impliciet OME-vrij zijn.

In **Hoofdstuk 2** wordt de validiteit van de ouderrapportage in het opsporen van acute otitis media (AOM), OME en het hieraan gerelateerde gehoorverlies in detail geanalyseerd voor een groep à term geboren kinderen en een groep te vroeg geborenen ouder dan drie maanden. De ouderrapportage werd genoteerd voorafgaand aan otoscopie en tympanometrie; de hoordrempels werden bepaald met behulp van de geconditioneerde orientatie reflex audiometrie. Als onderdeel van de follow-up kregen de ouders na afloop van elk onderzoek de uitslag te horen. Ondanks de herhaalde feedback met betrekking tot de diagnostische bevindingen, werd door de meerderheid van de ouders de aanwezigheid van AOM, OME en gehoorverlies niet herkend. Het bestuderen van effecten van OME en gehoorverlies op de ontwikkeling van kinderen mag daarom niet gebaseerd zijn op ouderrapportage. Ouders en patiënten herinneren zich weliswaar adequaat de bezoeken aan de dokter en eventuele behandelingen, maar de groep kinderen waarvan geen OME of ge-

hoorverlies in de voorgeschiedenis bekend is, hoeft echter niet gevrijwaard te zijn van die afwijking. Ouderrapportage zou daarom niet als een diagnostisch of controlerend instrument gebruikt mogen worden.

Hoofdstuk 3 beschrijft de prognostische waarde van door ouder gerapporteerde symptomen (oorontsteking, gehoorverlies, open mond ademhaling, snurken en verkoudheid) bij het bepalen van chronische OME in het eerste en het tweede levensjaar. Een groep van 122 kinderen werd onderzocht. De resultaten laten een cumulatieve incidentie van chronische OME (≥ 2 perioden met OME) zien van 63% op 1 jaar en 89% op 2 jaar. De kinderen werden in drie subgroepen worden ingedeeld met respectievelijk géén OME ($n=13$), een milde ($n=31$) en een ernstige ($n=31$) vorm van chronische OME. Uit de analyse bleek dat alle gerapporteerde symptomen in het eerste levensjaar significant geassocieerd waren met ernstige chronische OME. In het tweede jaar was alleen het symptoom 'gehoorverlies' geassocieerd met een hoger risico voor ernstige chronische OME. Het risico op ernstige chronische OME steeg wanneer de symptomen gecombineerd voorkwamen. Op basis van deze onderzoeksresultaten veronderstellen wij dat een vragenlijst tijdens het eerste levensjaar een hulpmiddel kan zijn bij het screenen en behandelen van ernstige chronische OME.

Hoofdstuk 4 beschrijft de otoscopische bevindingen in relatie tot tympanometrie bij jonge kinderen. Om de diagnostische waarde van diverse otoscopische beelden bij het vaststellen van OME te onderzoeken, werden de resultaten van 3780 otologische onderzoeken bij 250 kinderen tussen 0 en 2 jaar vergeleken met de tympanometrische bevindingen. De volgende succesratio's werden verkregen: otoscopie, 85%-91%, tympanometrie, 74%-94%, otoscopie dan wel tympanometrie, 89%-99%. Vocht in het middenoor, ook wel 'glue' genoemd, was het meest voorkomend afwijkend otoscopisch beeld; afhankelijk van de leeftijd werd dit gezien bij 6% tot 32% van de kinderen. Vochtspiegels/luchtbellen, bomberende trommelvliezen/hyperaemie of otorrhoe werden relatief zelden waargenomen (0-5%) en droegen weinig bij tot de diagnose otitis media met effusie. Structurele veranderingen van het trommelvlies werden in het geheel niet gezien. Analyse van de tympanometrische gegevens toonde aan dat de prevalentie van het tympanogram-type afhankelijk was van de leeftijd; type B varieerde tussen 21% en 44%, C₁ tussen 0.5% en 16% en C₂ tussen 0% en 8%. Het vergelijken van de otoscopische en tympanometrische bevindingen leverde voldoende diagnostische overeenkomst op (Cohen's kappa tussen 0.41 en 0.74) op de leeftijden van 6 tot 24 maanden. Wij menen daarom dat otoscopie een betrouwbaar instrument is in het vaststellen van OME in deze jonge groep kinderen. Op basis van deze bevindingen stellen wij vast dat tuba-dysfunctie en OME afwijkingen zijn die aan leeftijd gerelateerd zijn, maar die doorgaans geen structurele afwijkingen van het trommelvlies tot gevolg hebben, althans niet vóór het derde levensjaar.

Hoofdstuk 5 geeft de prevalentie getallen voor OME, tussen 0 en 2 jaar, voor een groep gezondgeborenen ($n=150$) en een groep risico-kinderen ($n=100$). Om OME vast te stellen, werden otoscopie en tympanometrie om de drie maanden verricht, beginnend op (gecorrigeerde) à terme leeftijd. Het Maastricht Otitis Media met Effusie Studie (MOMES) algoritme werd gebruikt om de diagnose te standaardiseren. Dit hoofdstuk beschrijft het MOMES-diagnostisch algoritme in detail. Analyse liet zien dat de verdeling van relevante achtergrondvariabelen gelijk was in beide groepen, met uitzondering van zwangerschapsduur en geboortegewicht. Deze waren significant lager (p -waarde < 0.001)

in de groep van risico-kinderen. De verhouding van unilateraal:bilateraal OME was 2:3. Prevalenties voor OME bleken sterk geassocieerd te zijn met de leeftijd (p -waarde <0.001). Gedurende de eerste levensmaanden stegen deze OME prevalenties snel en waren vergelijkbaar in beide groepen. Vanaf de leeftijd van 6 maanden waren de OME prevalenties in de risico-groep significant hoger dan in de normale groep (p -waarde <0.05). De piek-prevalentie van OME (59% in de risico- groep versus 49% in de normale groep) werd vastgesteld rond de tiende levensmaand. Alhoewel daarna de prevalenties geleidelijk kleiner werden in beide groepen, bleven de verschillen tussen beide groepen bestaan tot aan de leeftijd van 24 maanden. Geconcludeerd wordt dat OME een zeer vaak voorkomende, leeftijdsafhankelijke afwijking is, vooral in risico-kinderen waar- bij de piek-prevalentie in de tweede helft van het eerste levensjaar valt.

Hoofdstuk 6 beschrijft de risicofactoren voor OME gedurende de eerste twee levensja- ren. Het verband tussen mogelijke risicofactoren en het voorkomen van OME werd onderzocht in een prospectieve studie. Het studie-cohort bestond uit 250 kinderen, gevolgd vanaf de geboorte tot op de leeftijd van 2 jaar. De aan- en afwezigheid van OME werd elke drie maanden vastgesteld met behulp van otoscopie en tympanometrie. Achttien epidemiologisch relevante kenmerken werden geïnventariseerd met behulp van gestan- daardiseerde vragenlijsten. Met behulp van multivariate analyse werden mogelijk versto- rende factoren opgespoord. De prevalentie van OME was sterk geassocieerd met leeftijd (p -value <0.001). Andere factoren die significant geassocieerd waren met het voorkomen van OME (p -waarde <0.05) waren zwangerschapsduur, geboortegewicht, borstvoeding, crèche-bezoek, het aantal broers en zussen, seizoen, en de door ouders gerapporteerde oorontsteking, gehoorverlies, open mond ademhaling en verkoudheden. Geen significan- te associatie werd gevonden voor geslacht, geboortedatum, passief roken, familie anamnese voor otitis media, socio-economische status van de ouders, snurken en huisartsbezoeken. Geconcludeerd wordt dat zowel intrinsieke als extrinsieke factoren een belangrijke rol lijken te spelen in het voorkomen van OME. Sommige risico-factoren blijken leef- tijds- of tijdsafhankelijk te zijn.

Hoofdstuk 7 beschrijft de mogelijke risico-factoren voor chronische OME in een groep kinderen ontslagen uit de NICU. Eerdere studies rapporteerden dat pasgeborenen in de NICU, maar ook later, een hogere incidentie OME hebben. Het is onduidelijk welke aspecten hierbij een rol spelen. Het effect van in de neus geplaatste sondes, schedelgroei, het immuun systeem en het neuromotorisch functioneren werd prospectief onderzocht in 83 ex-NICU patiënten. De duur en het type behandeling met neussondes werd opge- maakt uit het NICU dossier. Op de NICU, en op de leeftijd van 1 en 2 jaar werden sche- delomtrek en het neuromotorisch functioneren onderzocht. Ouderrapportage over snurken, open mond ademhaling en verkoudheden werd gebruikt als maat voor een ver- stoord lokaal immuun systeem. Multivariate analyse liet zien dat kinderen behandeld met nasotracheale en nasopharyngeale sondes een marginaal significant verhoogd risico voor chronische OME vertoonden (OR=3.2 [95% CI 0.5-21.2]). Behandeling met neus- maagsondes leverde een lager risico op voor chronische OME (OR=1.5 [95% CI 0.1- 25.1]). Er werd geen significant effect gevonden voor schedelomtrek. Tekenen voor een verstoorde lokale immuniteit in de eerste 6 levensmaanden (OR=1.4 [95% CI 0.4-4.7]), en een neuromotorische stoornis (OR=1.9 [95% CI 0.5-6.8]), vertoonden een marginaal significant verhoogd risico voor chronische OME. In verband hiermee laten onze bevindingen vermoeden dat neussondes voor beademing, een verstoorde lokale immuniteit en neuromotorische stoornissen geassocieerd kunnen zijn met chronische OME.

Het audiologisch profiel van OM in kinderen wordt geschetst in **Hoofdstuk 8**. Audiometrische methoden die gebruikt kunnen worden bij kinderen, zijn anders dan die gebruikt bij volwassenen. Ondanks 30 jaar ervaring met gehooronderzoek bij babababies en jonger kinderen, wordt audiometrie bij deze jonge populatie als onbetrouwbaar beschouwd. OME-studies die gehoor(verlies) meenemen in het onderzoek zijn zeldzaam.^{1,4} De meeste studies worden gekenmerkt door de afwezigheid van gegevens over het gehoor van de deelnemers, of de aanwezigheid van OME wordt als een maat voor gehoorverlies genomen. De validiteit van de resultaten bekomen met gedragsaudiometrie is weliswaar goed gedocumenteerd, omwille van verschillen in gebruikt signaal, geluidsveld en testprotocol worden klinici en onderzoekers geadviseerd eigen normen te ontwikkelen.⁷ In **Hoofdstuk 9** beschrijven we normatieve smalle-band-ruis drempels bij 0,5, 1, 2, 4, en 8 kHz voor vrije veld gedragsobservatie audiometrie (BOA) en voor geconditioneerde oriëntatie reflex audiometrie (CORA). De resultaten laten zien dat gezondgeborenen en risico-kinderen zich anders gedragen tijdens deze audiometrische onderzoeken. Daarom werden normwaarden ontwikkeld voor elke groep. Success ratios waren hoger dan 87% voor alle frequenties, behalve voor 8 kHz. Gedragsaudiometrie leverde betrouwbare drempels. Reacties werden verkregen bij lagere intensiteiten voor beide methoden naarmate de kinderen ouder werden. Methods. Deze weerspiegeling van een rijpend auditief systeem was niet frequentieafhankelijk. Grote verschillen in drempels werden gevonden bij kinderen van dezelfde leeftijd, maar die onderzocht werden met behulp van CORA in vergelijking met BOA. In **Hoofdstuk 9** onderzochten we de haalbaarheid van BOA en CORA bij kinderen in de leeftijd van 20-30 weken postterme leeftijd. Deze kinderen werden getest met beide methoden, in een wisselende volgorde. We stelden vast dat het conditioneren bij CORA resulteerde in een verbetering van de drempelreacties met 16,4 tot 18,6 dB. CORA wordt daardoor de gedragsaudiometrische methode bij uitstek een schatting te maken van het gehoor bij kinderen van 20 to 30 weken oud.

De relatie tussen verschillende diagnostische algoritmes voor OME en het bijhorende gehoorverlies bij kinderen wordt beschreven in **Hoofdstuk 10**. Gebaseerd op klinische data, wordt bij OME een vlak audiogram verwacht met een gemiddeld verlies van 20 tot 30 dB.⁶ Het MOMES cohort is waarschijnlijk representatiever voor OME, dan groepen OME-patiënten. Door rekening te houden met referentiedrempels passend leeftijd en methode, vonden we een gemiddeld gehoorverlies tussen 5,2 dB en 8,6 dB bij kinderen met een bilaterale OME, afhankelijk van de gebruikte OME-definitie. Gehoorverlies tengevolge van OME in de door ons bestudeerde groep kinderen vormde een continuum tussen helemaal geen verlies en 50 dB. Dit is beduidend kleiner dan de verliezen beschreven bij patiënten die door artsen gezien werden in verband met chronische of ernstige middenoorpathologie. De aanwezigheid van OME op zich is een slechte voorspeller van de gehoordrempels en daardoor een slechte indicatie voor een gehoorverlies van 20 dB.

De invloed van OME in de kinderjaren op de spraak- en taalontwikkeling en op de rijping van de auditieve hersenstam wordt beschreven in **Hoofdstuk 11** en **Hoofdstuk 12**. Recente studies benadrukken de noodzaak om het complexe pakket ontwikkelingsinvloeden op de spraak- en taalontwikkeling te beschouwen in het onderzoek.^{7,8} Cognitieve ontwikkeling, geslacht, leeftijd ten tijde van het onderzoek, socio-economische status van de ouders, borstvoeding, passief roken en perinatale risico factoren spelen een belangrijke rol in de taalverwerving. Het gebruik van dialect heeft zijn invloed op de scores bij het taalonderzoek. Een model dat de uitkomsten van het taalonderzoek voorspelt laat zien

dat gehoorverlies ten gevolge van OME en negatief effect heeft op taalbegrip en taalproductie, het aanwezig zijn van OME op zich niet.

De rijping van de auditieve hersenstam bij de mens valt af te leiden uit het met de leeftijd korter worden van de interpiek latenties van de hersenstamaudiometrie (ABR). ABR interpiek latenties werden bepaald bij gezondgeborenen, kort na de geboorte en op de leeftijd van 1 en 2 jaar. Veranderingen met leeftijd in individuele oren werden geanalyseerd in functie van factoren aanwezig bij de geboorte (geboortegewicht, zwangerschapsduur, geslacht) en gebeurtenissen die optraden tijdens de follow-up periode (passief roken, borstvoeding, OME en gehoorverlies). Zowel de aanwezigheid van OME als gehoorverlies hadden een significante negatieve invloed op de rijping van de auditieve hersenstam geleidingstijden. Het effect van variabelen aanwezig bij de geboorte en in het eerste levensjaar was duidelijker op de leeftijd van 2 jaar dan op de leeftijd van 1 jaar.

Conclusies en aanbevelingen

In deze prospectieve, longitudinale studie van 250 jonge kinderen werd gevonden dat otitis media met effusie zeer frequent voorkomt (19%-59%) tijdens de eerste levensjaren, vooral bij risico-kinderen. De resultaten duiden erop dat zelfs chronische OME, gedefinieerd als een toestand waarbij 2 of meer perioden van OME werden gedocumenteerd, een hoge prevalentie heeft (de cumulatieve incidentie bedroeg op de leeftijd 1 en 2 jaar: respectievelijk 63% en 89%). Aangezien tympanometrie misschien een niet geheel betrouwbaar diagnosticum is bij kinderen jonger dan 7 maanden, is het mogelijk dat we daardoor de prevalentie in het eerste half levensjaar onderschat hebben. Validiteitsstudies van tympanometrie in deze zeer jonge leeftijdsgroep zijn zeldzaam en gebaseerd op relatief kleine aantallen patiënten. Dienaangaande menen wij dat het zinvol is in de toekomst tympanometrie (bijvoorbeeld met een hogere probe-frequentie) te valideren bij kinderen vanaf de geboorte tot de leeftijd van zes maanden. Dit zou ons o.a. een beter inzicht kunnen geven in het voorkomen van OME tijdens de eerste levens maanden.

De pick-prevalentie van OME werd gevonden tijdens de tweede helft van het eerste levensjaar. Enigszins speculatief, veronderstellen we dat de leeftijdsgerelateerde prevalentiecurve uit onze studie in relatie staat met een aantal ontwikkelingsaspecten van het immuunsysteem,¹⁰ en met het functioneren van de buis van Eustachius. Enige steun voor deze hypothese werd vertregen bij het vaststellen van intrinsieke en extrinsieke risicofactoren voor OME. De resultaten van deze studie leren verbanden zien tussen OME en zwangerschapsduur, geboortegewicht, borstvoeding, crèchebezoek, het aantal broers en zussen in het gezin, seizoen, door ouders gerapporteerde oornsteking, gehoorverlies, open mond gedrag en verkoudheden. Bovendien leken factoren zoals neussondes voor beadening, versoorde lokale immuniteit en neuromotorische stoornissen geassocieerd te zijn met chronische OME. Meer fundamenteel onderzoek is nodig om deze bevindingen en hypothesen te onderbouwen zodat inzicht vertregen wordt in de exacte etiologie en pathogenese van OME.

Met het vaststellen van de predictieve factoren voor OME (*à.e.* risicofactoren geassocieerd met de prevalentie van OME) zoals in deze studie gedaan is, kan ons helpen om de ogenschtijnlijke tegenstrijdigheden in de literatuur met betrekking tot prevalentie verder te verklaren en mogelijke oorzakelijke verbanden te leggen. Sommige factoren zijn leeftijdsgebonden (geboortegewicht en zwangerschapsduur) of tijdsgebonden (borstvoeding, crèchebezoek en seizoen). Dit zou het fluctuerende karakter van OME kunnen verklaren. Wij vonden dat verder onderzoek naar prognostische factoren van OME noodzakelijk was, denk hierbij aan risicofactoren geassocieerd met persisterende of recidiverende OME omdat dit ons kan helpen bij preventie en behandeling van OME. In een prospectieve studie vonden wij dat ouderrapportage van symptomen zoals gehoorverlies, oornsteking, open mond gedrag, snurken en verkoudheden inderdaad prognostische waarde had in het identificeren van kinderen met ernstige chronische OME, vooral in het eerste levensjaar. Daarentegen vonden wij dat de sensitiviteit, specificiteit en negatief voorspellende waarde van ouderrapportage matig tot slecht was, en realiseren wij ons dat chronische OME niet uitgesloten mag worden wanneer deze symptomen niet gerapporteerd worden. OME blijft daardoor een 'silent disease', ofwel een 'stille' aandoening die vaak zonder enig herkenbaar symptoom optreedt. Een richtlijn van diagnostische en prognostische factoren - vertregen middels een vragenlijst - kan een waardevol hulpmiddel zijn bij het screenen en behandelen van ernstige, chronische OME tijdens de eerste twee levensja-

ren. Op basis van onze studie, zou een dergelijke richtlijn vragen moeten bevatten met betrekking tot oorontsteking, open mond gedrag, snurken, en verkoudheden in het eerste levensjaar, en gehoorverlies in het tweede levensjaar. Meer prospectieve studies zijn nodig om de prognostische waarde te onderzoeken van overige intrinsieke en extrinsieke kenmerken.

Tot op heden was er geen prospectieve studie bekend die de voorspellende waarde onderzocht van door ouders gerapporteerde OME-symptomen tijdens de eerste twee levensjaren. Kennis hiervan is belangrijk in het geval dat andere diagnostische middelen zoals pneumatoscopie, audiometrie en tympanometrie in gebreke blijven. De bevindingen in dit proefschrift tonen aan dat een vragenlijst gebaseerd op deze symptomen, zoals oorontsteking, gehoorverlies en verkoudheid apart, slechts een matig instrument is in het vaststellen van OME. Pas als alle anamnese vragen positief beantwoord worden, blijkt de vragenlijst een waardevol instrument te zijn. Opgemerkt dient te worden, dat het niet-signaleren van deze symptomen geen garantie betekent voor het afwezig zijn van OME.

Omdat een relatief groot aantal kinderen waarbij ouders een positief antwoord gaven op de anamnesevragen, daadwerkelijk OME bleken te hebben, menen wij dat de vragenlijst slechts een matig instrument is in het voorspellen van OME tijdens de eerste twee levensjaren. De meeste ouders lukt het echter niet de acute oorontsteking, OME of gehoorverlies vast te stellen. Bij het bestuderen van de effecten van OME en gehoorverlies op de ontwikkeling van het kind mogen onderzoekers daarom niet vertrouwen op de ouder rapportage als diagnostisch of screenend instrument.

Dit betekent op zichzelf niet dat het niet mogelijk kan zijn een vragenlijst te ontwikkelen die in staat is om beter de kinderen met OME te identificeren. Het navragen van de otologische voorgeschiedenis en de risicofactoren kan helpen in het opsporen van OME (predictieve factoren), en kan een hulp zijn in het identificeren van patiënten met een verhoogd risico voor chronische OME (prognostische factoren). Mogelijk zijn ouders, die beter geïnformeerd worden over acute symptomen van oorontsteking (loopoor, oorpijn, prikkelbaarheid, onrustige slaap) en otitis-media gerelateerd gedrag, ook beter in staat middenoorandoeningen te signaleren.

Thans ontbreekt het de huisarts veelal aan instrumenten en vaardigheden met betrekking tot pneumatoscopie, audiometrie en tympanometrie en blijven de ouders de enige bron voor het navragen van gehoorstoornissen en oorklachten bij hun kind.^{11,12} Een eerste analyse van de data in deze thesis zette ons aan om door ouders gerapporteerd, OME-specifiek gedrag te zoeken in kinderen van één en twee jaar oud. De eerste resultaten laten zien dat het mogelijk moet zijn een korte vragenlijst te maken met een goede predictieve waarde voor OME.¹³ Methoden om de sensitiviteit te verhogen moeten echter nog gevonden worden. Meer onderzoek is dan ook nodig om de juistheid en betrouwbaarheid van ouder rapportage gebaseerd op otitis-media-gerelateerd-gedrag van hun kind te verbeteren, en andere risicofactoren voor OME te ontdekken. Het diagnostiseren van OME door de huisarts; het verbeteren van de vaardigheden en het ter beschikking hebben van het nodige instrumentarium, verdient de nodige aandacht.¹¹ Onze studie laat zien dat otoscopie een valide instrument kan zijn bij het stellen van de diagnose OME, in ieder geval bij kinderen tussen 6 en 24 maanden. Daarom stellen wij vast dat otoscopie een betrouwbaar vervangmiddel is indien tympanometrie in gebreke blijft.

Uit eerdere studies blijkt dat de aanwezigheid van OME tussen het tweede en achtste levensjaar structurele veranderingen van het trommelvlies tot gevolg kan hebben (18%-40%).^{14,15} Voor zover we weten was het nog niet bekend of OME ook het trommelvlies

kan beschadigen vóór het tweede levensjaar. Ofschoon er in ons studiecohort kinderen waren met langdurig vocht in het middenoor,¹⁶ werden geen ernstige structurele trommelvliesafwijkingen zoals atelectase, perforaties, cholesteatoma, myringosclerosis of atrophie gevonden. Wij veronderstellen daarom dat de kans zeer klein is dat chronische OME in de eerste twee levensjaren structurele trommelvliesafwijkingen veroorzaakt (minder dan 0.5% in een ongeselecteerde populatie).

OME-studies die de ontwikkeling bestuderen (cognitie, spraak, taal, hersenstamrijping,...) moeten de complexe set van invloeden op die ontwikkeling beschouwen. Geheoorverlies ten gevolge van OME speelt een belangrijke rol in de taalontwikkeling van het cohort in deze studie, maar ook geslacht, leeftijd van onderzoek, socio-economische status van de ouders, borstvoeding, passieve roken, perinatale risicofactoren en het gebruik van dialect.

De aanwezigheid van OME is een slechte maat voor geheoorverlies. Gebaseerd op bevindingen bij OME-patiënten wordt een vlak audiogram verwacht bij OME, met een gemiddeld verlies tussen 20 en 30 dB. In een meer representatieve steekproef met betrekking tot OME, en rekening houdend met referentiewaarden passend bij leeftijd en methode van onderzoek, vonden we een gemiddeld verlies tussen 5,2 dB en 8,6 dB. Dit verschil kan, althans gedeeltelijk, verklaren waarom de bevindingen bij klinische observaties van OME-effecten en behandelingswinst in tegenspraak zijn ,et uitkomsten van onderzoek in een niet geselecteerde populatie. Afgelopen 25 jaar is de validiteit van gehoordrempels bekomen met gedragsaudiometrie bij jonge kinderen goed gedocumenteerd. Gehoordrempels kunnen verkregen worden met geconditioneerde orientatie reflex audiometrie in jonge kinderen, zelfs in een klinische setting en bij kinderen van 20–30 weken oud. Nu neonatale gehoorscreening een universeel feit wordt, vindt de klinische toepassing van audiometrisch onderzoek bij het zeer jonge kind hopelijk een wijd verspreid gebruik en verdere ontwikkeling. Geheooronderzoek is een vereiste bij het bestuderen van effecten van OME op de ontwikkeling.

Studies van de auditieve hersenstam responsies in kinderen met een OME-voorgeschiedenis delen de bevinding dat hersenstamgeleidingstijden verlengd zijn in vergelijking met een controlegroep. Deze overeenkomst wordt verkregen ondanks verschillen in methodologie, onderzoeksgroep en OME-documentatie. Verder onderzoek is vereist om de relatie te leggen tussen deze veranderingen in hersenstam-electrofysiologie en andere aspecten van auditieve perceptie en spraak-, taal- en communicatieve ontwikkeling.

Referenties

1. Wallace IF, Gravel JS, McCarton CM, Ruben RJ. Otitis Media and Language Development at 1 Year of Age. *Journal of Speech and Hearing Disorders* 1988;53(3):245-51.
2. Friel Patti S. Otitis Media with Effusion and the Development of Language: A Review of the Evidence. *Topics in Language Disorders* 1990;11(1):11-22.
3. Gravel JS, Wallace IF, Ruben RJ. Early otitis media and later educational risk. *Acta Otolaryngol Stockh* 1995;115(2):279-81.
4. Roberts JE, Burchinal MR, Clarke Klein SM. Otitis media in early childhood and cognitive, academic, and behavior outcomes at 12 years of age. *J Pediatr Psychol* 1995;20(5):645-60.

5. Wilson WR, Thompson G. Behavioral audiometry. In: Jerger J, editor. *Pediatric Audiology*. San Diego: College Hill Press, 1984:1-44.
6. Kokko E. Chronic secretory otitis media in children. *Acta Otolaryngol (Suppl)* 1974;327:7-44.
7. Bennett K, Haggard MP. Behaviour and cognitive outcomes from middle ear disease. *Arch Dis Child* 1999;80:28-35.
8. Rvachew S, Slawinski EB, Williams M, Green CL. The impact of early onset otitis media on babbling and early language development. *J. Acoust.Soc.Am.* 1999;105(1):467-475.
9. Paradise JL, Smith CG, Bluestone CD. Tympanometric detection of middle ear effusion in infants and young children. *Pediatrics* 1976;58:198-210.
10. Lim DJ, Bluestone CD, Casselbrant M, Klein JO, Ogra PL, editors. Epidemiologic aspects of otitis media with effusion in infancy. *Recent Advances in Otitis Media. Proceedings of the Sixth International Symposium.*; 1996; Fort Lauderdale. B.C. Decker Inc.
11. Hsu GS, Levine SC, Giebink GS. Management of otitis media using agency for Health Care Policy and Research guidelines. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118:437-443.
12. Bennet K, Higson J, Haggard M. Do GPs have the techniques for 'wachtful waiting' in glue ear? *Br J Gen Pract* 1998;48:1079-1080.
13. Tos M, Thomsen J. (editors). Parent reported otitis media with effusion-related behavior in children of 12-36 months of age. Development of an instrument. *Otitis Media Today. Third Extra-ordinary Symposium on Recent advances in Otitis Media.*; 1997; Copenhagen. Kugler Publications: The Hague.
14. Schilder AGM. Long-term effects of otitis media with effusion in children. PhD Thesis. Catholic University Nijmegen, 1993.
15. Tos M, Stangerup SE, Holm-Jensen S, Sørensen CH. Spontaneous course of secretory otitis media and changes of the eardrum. *Arch. Otolaryngol* 1984;110:281-289.
16. Engel JAM, Anteunis LJC, Volovics A, Hendriks JJT, Manni JJ. Chronic otitis media with effusion during infancy: Have parent-reported symptoms prognostic value? A prospective longitudinal study from 0 to 2 years of age. *Clinical Otolaryngology* 1999;24:417-423.

Dankwoord

Bij de totstandkoming van een dubbelproefschrift is een dubbel woord van dank van beider promovendi op zijn plaats. We hebben inmiddels bijna 12 jaar aan het onderzoek gewerkt, en een veelvoud aan personen heeft zich daar mede voor ingezet. Teneinde niemand te vergeten, spreken we graag onze oprechte dank uit aan iedereen die op welke wijze dan ook bijgedragen heeft aan dit proefschrift.

Een tweehonderdvijftigvoudige dank gaat uit naar de ouders en kinderen die belangeloos aan dit onderzoek hebben meegedaan. Het is niet altijd gemakkelijk aan een onderzoek deel te nemen waarvan de resultaten pas op langer termijn bekend zullen worden en waarvan men zelf geen direct profijt zal hebben. Des te meer waardering hebben wij voor jullie deelname, de getoonde inzet en sympathie voor dit onderzoek.

Prof. dr. J.J. Manni, beste Hans, als hoofd van de afdeling KNO waarbinnen het onderzoek kon plaatsvinden, willen wij je bedanken voor je enthousiasme, inspanningen, accuratesse, en 'last but not least' je geduld. Bovenal, hartelijk dank voor je vertrouwen!

Prof. em. dr. E.H.M.A. Marres, beste Ed, als voormalig hoofd van de afdeling KNO, werden samen met jou de eerste ideeën omtrent het onderzoek besproken, nu al weer bijna 12 jaar geleden. Vanaf het begin tot het einde heb jij het onderzoeksproject krachtig gesteund, waarvoor onze oprechte dank.

Ir. J.J.T. Hendriks, beste Jacques, als mede-initiator van BERNEO, ANOP en MOMES stond jij zowel letterlijk als figuurlijk aan de wieg van het 'baby-bedje' en de 'peep-show'. Jij hebt ons vanaf het begin tot het eind met raad en daad bijgestaan. Met name in het faciliteren van diverse zaken was jou bijdrage onontbeerlijk, waarvoor onze zeer oprechte dank.

Prof. dr. C.E. Blanco en **dr. W.J. Maertzdorf**, kinderarts-neonatologen, willen wij graag danken voor hun medewerking om kinderen van de afdeling Neonatologie bij het onderzoek te betrekken en relevante informatie ter beschikking te stellen.

Prof. dr. J. de Haan, voormalig hoofd van de afdeling Gynaecologie/Obstetrie, zijn wij erkentelijk voor de kritische beoordeling van het onderzoeksprotocol en de eerste contactlegging met de afdeling Verloskunde.

De verloskundigen van het Academisch Ziekenhuis Maastricht willen wij hartelijk danken voor hun medewerking om ouders van pasgeborenen enthousiast te maken voor deelname aan ons onderzoek.

Prof. Dr. J.S.H. Vles, beste Hans, zowel voor jouw kritische opmerkingen over de opzet van het onderzoek, als ook voor je deskundig neuro-pediatrich onderzoek van diverse kinderen zijn wij zeer erkentelijk.

Dr. H. Kingma, beste Herman, als wetenschapsman van de vakgroep KNO uitte je bij aanvang van het onderzoek je twijfels over de klinisch-wetenschappelijke waarde en de haalbaarheid van het onderzoek. Wellicht enigszins hierdoor geprikkeld zijn wij -gelijk aan MOMUS- eigenzinnig doorgegaan. Na verloop van tijd toonde je je oprechte waardering voor de gehaalde resultaten. Nogmaals dank voor je sportieve, kritische houding.

Prof. dr. G.A. Zielhuis, beste Gerhard, het was een waar genoegen om samen met jou en **Elien Mahler** een deel van onze studie met betrekking tot de 'high-risk-geboren' kin-

deren op de afdeling Epidemiologie te Nijmegen uit te voeren, hetgeen tot een hoofdstuk in dit proefschrift resulteerde. Jouw manier van aanpak, voortvarendheid, en kennis van zaken hebben grote indruk gemaakt.

Mevr. Prof. dr. A.E. Baker, beste Anne, met veel plezier en genoegdoening wordt teruggekeken op de samenwerking met jou en met de afstudeerders **Mariken de Koning, Dorien Strauss en Trix Torremans**. Een zorgvuldig uitgevoerd taalkundig deelonderzoek vormde de kritische basis van één der hoofdstukken van dit proefschrift.

Mevr. Prof. dr. A.M. Schaerlaekens, beste Anne-Marie, samen met **Sara Albrechts, Kristin Coussement en Ilse Willekens** hebben we kleine deelaspecten van deze studie onderzocht en werden deze beschreven in hun licentiaatsverhandeling. Hoewel niet opgenomen in dit proefschrift leverde het telkens een verbeterd inzicht en stof voor discussie en verder onderzoek op. Onze oprechte dank hiervoor.

Mevr. drs. G.J. van der Lem en mevr. dr. J.G. de Ridder-Sluiters van de Nederlandse Stichting voor het Dove en Slechthorende Kind, beste Truus en Hanneke, wij danken jullie zeer hartelijk voor de medewerking om het VTO-taal signalerings-instrument in ons onderzoek te implementeren. De resultaten zijn nog niet helemaal uitgewerkt, maar wat in het vat zit verzuurt niet.

Dr. **Hans van Balkon en Loetje Groeneweg-Bruckman** danken wij voor de prettige en inspirerende samenwerking, leidend tot de implementatie van een taal-interactiemodel. De resultaten zullen we in de nabije toekomst samen nader uitwerken.

Dr. A. Ghys en mevr. drs. E. Pustjens-Lippertz, beste Alex en Emy, wij danken jullie voor de opzet en uitvoeren van het psychologisch onderzoek, hetgeen een zeer waardevolle bijdrage was aan ons onderzoek.

Helmi de Laat, die als medisch studente diverse interviews met ouders verrichtte en statusonderzoek deed ter inventarisatie van mogelijke risico-factoren, willen wij hiervoor hartelijk danken.

Rico Rinkel, Quila Schlund-Bodien en Corina van der Heyden zijn wij erkentelijk voor het data-management dat zij verricht hebben. Tevens willen wij Rico in het bijzonder danken voor het uitvoeren van een deel-onderzoek omtrent observatie-audiometrie, hetgeen tot een hoofdstuk leidde van dit proefschrift.

Lex Volovics, danken wij voor zijn volharding in het verrichten van soms wel zeer gecompliceerde statistische bewerkingen.

Mickey Chenault, willen wij danken voor haar statistische analyses, haar taalkundige correcties van het manuscript, maar vooral voor haar inzet en betrokkenheid bij zowel het welslagen van de uitvoering van het onderzoek als het welzijn van de uitvoerders ervan.

Pim van Dijk, zijn wij erkentelijk voor het kritisch doorlezen van delen van dit manuscript en het inspringen voor Lucien ten behoeve van het afronden van dit proefschrift.

Ingrid Smeets, danken wij voor het logistiek voortzetten van het project tijdens de half jaar durende B-opleiding van Joost in Heerlen.

Yvonne Extra, Nicolle Feron, Irmgard Frenken, Ruud Hamers, Daniëlle Hendriks, Emy Heynen, Steffie Houten, Helga Janssen, Judith Kraft, Myriam van Montfort, Angélique Oligschlägers, Annelies Slüper, Maud Verbeek en Nienke Wyminga hebben met veel toewijding elk hun eigen bijdrage geleverd aan de data-verzameling en analyse. Enkelen hebben in de loop der jaren het audiologisch onderzoek verricht en de vragenlijsten afgenomen, anderen hebben de kinderen logopedisch onderzocht en vele uren zitten

pennen aan de transcriptie nodig voor de GRAMAT. We willen jullie echter vooral danken omdat jullie de prettige werksfeer bepalen waarin dit soort onderzoek mogelijk was.

De **medewerk(st)ers van de polikliniek** danken wij voor hun behulpzaamheid in het 'doorsturen' van ouders en kinderen naar de afdeling Audiologie, en voor de getoonde betrokkenheid in de voortgang van het onderzoek.

Leden van de **maatschap KNO van het Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis** te Nijmegen, beste Paul, Charles, Sjoerd-Jan en Bas, mede dankzij jullie collegialiteit, flexibiliteit en geduld (i.p.v. één jaar werd het zes jaar...) was het mogelijk als perifericus dit promotie-onderzoek succesvol af te ronden.

De **medische en niet-medische staf KNO van het Academisch Ziekenhuis Maastricht** danken wij voor het gunstig wetenschappelijk klimaat waarin wij mochten acteren.

Twaalf jaar research betekent drie generaties computers, veel verschillende software programma's met eigentijdse perikelen. Enthousiaste, technische medewerkers van **Audiological Devices Hoensbroeck B.V.**, **Market Scan B.V.** en **vakgroep KNO** danken wij voor accuraat en onbezoldigd handelen in tijden dat de computer- (programmatuur) ons in de steek liet of wij er weer niets van begrepen. **Ron Jongen** willen wij hiervoor in het bijzonder danken.

De firma **Astra Pharmaceutica B.V.** danken wij voor de financiële steun waardoor elk kind een tastbare herinnering overhield aan het onderzoek middels een serie polaroid-foto's.

De leden van het **Heinsius-Houbolt Fonds** zijn wij zeer erkentelijk voor het jarenlange vertrouwen en financiële ondersteuning van dit onderzoeksproject. Ofschoon de "spin-off" in termen van publicaties wat laat op gang kwam, hopen we dat dit tussentijds resultaat naar tevredenheid stemt.

Ouders, familie, vrienden en kennissen, zijn wij zeer dankbaar omdat zij ons frequente asociale gedrag voor lief namen, en toch telkens enthousiast meeleefden met het (al dan niet) vorderen van het onderzoek.

Last but certainly not least, achter iedere 'grote' man staan minstens een paar 'grote' vrouwen die vermeld dienen te worden. Op deze ereplaats willen wij hen danken die ons de ruimte en liefde gaven om dit onderzoek te voltooien **Anita en Anne-Lise**, ik zie jullie graag, **Louky, Michelle en Veronique**, ik houd van jullie!!!