



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΟ ΤΜΗΜΑ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ:

« Βασικές Βιοϊατρικές Επιστήμες (ΒΒΕ) »

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ (ΜΔΕ):

**ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΗΣ ΒΑΡΗΚΟΪΑΣ : Αιτιοπαθογένεια, Διάγνωση,
Αντιμετώπιση και η θέση της Γονιδιακής Θεραπείας**

ΛΙΤΣΟΥ ΕΛΕΝΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ

ΒΕΖΥΡΑΚΗ - ΑΓΓΕΛΙΔΟΥ ΠΑΤΡΩΝΑ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ

ΙΟΥΛΙΟΣ 2022

«...Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου
Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα...»

Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)

ΛΙΤΣΟΥ ΕΛΕΝΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ (ΜΔΕ):

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΗΣ ΒΑΡΗΚΟΪΑΣ : Αιτιοπαθογένεια, Διάγνωση, Αντιμετώπιση
και η θέση της Γονιδιακής Θεραπείας

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΙΤΗΣΗΣ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΥ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ :

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ :

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ : ΒΕΖΥΡΑΚΗ - ΑΓΓΕΛΙΔΟΥ ΠΑΤΡΩΝΑ

ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΜΕΛΗ : ΑΓΓΕΛΙΔΗΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Α' ΒΑΘΜΙΔΑΣ ΓΕΝΙΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΚΟΥΚΛΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ

ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΕΝΙΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ :

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΥ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ:

Στα αγγελούδια μου, την Νίκη-Στεφανία μου και τον Ευάγγελο-Μιχαήλ μου....

για όλες τις στιγμές που λείπω από κοντά τους.....

και για το νόημα που δώσανε στη ζωή μου.

Σε όσους που με την αγάπη, την υπομονή και την εμπύχωση τους,

βοηθούν και στηρίζουν τις προσπάθειές μου τόσα χρόνια.

Όπου και αν βρίσκονται.... σε γη και ουρανό.....

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο του μεταπτυχιακού προγράμματος «Βασικές Βιοϊατρικές Επιστήμες» (BBE) της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κατά το χρονικό διάστημα 2020-2021, με κατεύθυνση την «Βλαστικά κύτταρα - Γονιδιακή - Κυτταρική θεραπεία (Αναγεννητική Ιατρική)».

Η εκπόνηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης είναι μια συγκλονιστική διαδικασία. Τόσο γιατί η ερευνητική εμπειρία που αποκομίζεις θα σε συνοδεύει για πάντα στη διαδρομή σου ως επιστήμονα, όσο γιατί τα συναισθήματα χαράς, ανυπομονησίας, πίεσης και ικανοποίησης εναλλάσσονται τόσο γρήγορα και συχνά όσο ίσως ποτέ προηγουμένως στη ζωή σου. Με τον κόπο που καταβάλλεις τελικά καταφέρνεις να ρίξεις φως σε πτυχές της επιστήμης που ήταν άγνωστες και για σένα πριν.

Ως εκ τούτο οφείλω θερμότερες ευχαριστίες στην άμεση επιβλέπων, στην καταξιωμένη Καθηγήτρια Φυσιολογίας, την κυρία Πατρώνα Βεζυράκη, για την ανάθεση του παρόντος θέματος, την επιστημονική καθοδήγηση και την βοήθειά της από την αρχή της μελέτης. Η συμβολή της και η στήριξη ήταν καθοριστικές καθ'όλη τη διάρκεια της υλοποίησης αυτού του μεταπτυχιακού προγράμματος. Αποτελεί για μένα μεγάλη τιμή, χαρά και πρόκληση η ανάθεση του θέματος εκ μέρους της και νιώθω τη βαθύτατη ανάγκη και επιθυμία να την ευχαριστήσω μέσα από την καρδιά μου για την εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπό μου.

Φέρνοντας εις πέρας το μεταπτυχιακό αυτό πρόγραμμα είναι αδύνατον να μην αναφερθώ στον διακεκριμένο Καθηγητή Γενικής Βιολογίας, τον κύριο Χαράλαμπο Αγγελίδη με διεθνή επιστημονική απήχηση που ως υπεύθυνος του προγράμματος αυτού συνετέλεσε στην άρτια διοργάνωσή του, στην παροχή μεταπτυχιακής εκπαίδευσης στην βιοϊατρική και στην προετοιμασία επιστημόνων για άριστη σταδιοδρομία στους τομείς της. Η συνέπεια, η προθυμία και ο εξαιρετικός τρόπος διδασκαλίας και μετάδοσης γνώσεων προς εμάς τους μεταπτυχιακούς φοιτητές

συνέβαλαν καθοριστικά στο να προσεγγίσουμε θετικά το δύσκολο επιστημονικό πεδίο της βιοϊατρικής.

Ιδιαίτερες και πολλές ευχαριστίες και σε όσους διδάσκοντες μοιράστηκαν με αγάπη και υπομονή τις γνώσεις τους μαζί μας, προσφέροντάς μας πολύ χρήσιμες πληροφορίες για την μετέπειτα επιστημονική εξέλιξή μας. Ανάμεσά τους θα ξεχωρίσω τον εξαιρετικό Επίκουρο Καθηγητή Γενικής Βιολογίας, τον κύριο Κούκλη Παναγιώτη, υπεύθυνο της κατεύθυνσης της Αναγεννητικής Ιατρικής αυτού του μεταπτυχιακού προγράμματος, τον οποίο και ευχαριστώ θερμά που με τίμησε με την συμμετοχή του στην τριμελή επιτροπή.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Το αντικείμενο αυτής της διπλωματικής εργασίας είναι η Γενετική της βαρηκοΐας, η πλήρης ανάλυση των αιτιοπαθογενετικών μηχανισμών της, η λεπτομερής περιγραφή όλων των μορφών και συνδρόμων της και ιδίως της μιτοχονδριακής βαρηκοΐας, ο επιπολασμός και οι επιπτώσεις της βαρηκοΐας στο γενικό πληθυσμό παγκοσμίως αλλά και στην Ελλάδα. Όλα αυτά μετά από μια εισαγωγή στην ανατομία του ακουστικού συστήματος, του ορισμού της βαρηκοΐας και τον διαχωρισμό της σε βαρηκοΐα τύπου αγωγιμότητας, νευροαισθητηριακή και σε μικτού τύπου.

Εν συνεχεία, περιγράφονται τα μέσα διάγνωσης και αξιολόγησης της βαρηκοΐας δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στην Υποκειμενική και Αντικειμενική Ακουομετρία, στην Παιδοακουολογία και στις μεθόδους της γενετικής ανάλυσης.

Η αντιμετώπιση της βαρηκοΐας αποτελεί ένα σημαντικό κεφάλαιο αυτής της διπλωματικής εργασίας και περιλαμβάνει την πρόληψη της παιδικής βαρηκοΐας πριν από την σύλληψη, κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, κατά την περιγεννητική περίοδο και κατά την βρεφική ηλικία. Στη συνέχεια καταγράφονται τα έως τώρα δεδομένα για τον προγεννητικό έλεγχο και την γενετική καθοδήγηση της βαρηκοΐας στην Ελλάδα και στις ευρωπαϊκές χώρες. Τα ακουστικά βαρηκοΐας και τα κοχλιακά εμφυτεύματα περιγράφονται με λεπτομέρεια ως προς τον τρόπο λειτουργίας τους, τα ηλεκτροακουστικά χαρακτηριστικά τους και τα κριτήρια επιλογής ασθενών για την τοποθέτησή τους.

Στο έβδομο κεφάλαιο της εργασίας γίνεται αναφορά στην γονιδιακή θεραπεία της βαρηκοΐας, στις προοπτικές και στις δυσκολίες που συναντά αυτή, στους οδούς χορήγησης, στους φορείς και στα κύτταρα-στόχος της γονιδιακής θεραπείας.

Τέλος, γίνεται λόγος για την θεραπεία με βλαστοκύτταρα ως θεραπεία αντικατάστασης, για τα βήματα που έχουν γίνει μέχρι στιγμής και τα πολλαπλά εμπόδια που αντιμετωπίζει αυτή για να γίνει μία από τις πρώτες σημαντικές γραμμές θεραπείας της βαρηκοΐας.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Ακουστικό σύστημα	19
1.1. Ο ήχος	19
1.2. Δομή του οργάνου της ακοής	19
1.3. Η μεταγωγή του ήχου	29
1.4. Κεντρική ακουστική οδός	32
2. Βαρηκοΐα	34
2.1. Ορισμός βαρηκοΐας	34
2.2. Προσδιορισμός του βαθμού βαρηκοΐας	35
2.3. Είδη βαρηκοΐας	36
2.3.1. Βαρηκοΐα τύπου αγωγιμότητας ή αγωγής	37
2.3.2. Νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα ή βαρηκοΐα αντιλήψεως	38
2.3.3. Βαρηκοΐα μικτού τύπου	41
3. Επιδημιολογία της βαρηκοΐας	42
4. Αιτιοπαθογένεια της βαρηκοΐας	45
4.1. Κληρονομική βαρηκοΐα	45
4.1.1. Συνδρομική βαρηκοΐα	47
4.1.1.1. Αυτοσωμικά επικρατής συνδρομική βαρηκοΐα	47
4.1.1.1.1. Σύνδρομο Waardenburg	47
4.1.1.1.2. Σύνδρομο Alport	49
4.1.1.1.3. Σύνδρομο Stickler	51
4.1.1.1.4. Σύνδρομο Treacher Collins	52
4.1.1.1.5. Σύνδρομο Branchio-Oto-Renal	54
4.1.1.1.6. Νευροινωμάτωση	55
4.1.1.1.7. Σύνδρομο Goldenhar	58
4.1.1.1.8. Σύνδρομο Crouzon, Apert, Pfeiffer	59
4.1.1.1.9. Σύνδρομο Charge	61
4.1.1.2. Αυτοσωμικά υπολειπόμενη συνδρομική βαρηκοΐα	63
4.1.1.2.1. Σύνδρομο Usher	63
4.1.1.2.2. Σύνδρομο Pendred	66
4.1.1.2.3. Νόσος Friedreich	67
4.1.1.2.4. Σύνδρομο Hurler	68
4.1.1.2.5. Σύνδρομο Jervell-Lange-Nielsen	69
4.1.1.3. Φυλοσύνδετη συνδρομική βαρηκοΐα	70
4.1.1.3.1. Σύνδρομο Hunter	70
4.1.1.3.2. Σύνδρομο Alport	72
4.1.1.3.3. Σύνδρομο Norrie	72
4.1.2. Μη συνδρομική βαρηκοΐα	73

4.1.2.1. Τύποι μη συνδρομικής βαρηκοΐας	73
4.1.2.2. Γονίδια της μη συνδρομικής βαρηκοΐας	79
4.1.2.3. Αυτοσωμικά υπολειπόμενη μη συνδρομική βαρηκοΐα	80
4.1.2.4. Αυτοσωμικά επικρατής μη συνδρομική βαρηκοΐα	85
4.1.2.5. Φυλοσύνδετη μη συνδρομική βαρηκοΐα	88
4.1.2.6. Μιτοχονδριακή βαρηκοΐα	89
4.1.2.6.1. Μεταλλαγές του μιτοχονδριακού DNA	89
4.1.2.6.1.1. Ετεροπλασμία	90
4.1.2.6.1.2. Μητρική κληρονομικότητα και επίκτητες μεταλλαγές	91
4.1.2.6.1.3. Κληρονομικότητα και το φαινόμενο του μπουκαλιού	92
4.1.2.6.1.4. Συχνότητα & συσσώρευση μεταλλαγών μιτοχονδριακού DNA	
4.1.2.6.1.5. Μιτοχονδριακά νοσήματα	94
4.1.2.6.1.6. Το πολυπαραγοντικό μοντέλο	96
4.1.2.6.1.7. Ποικιλομορφία φαινοτύπου	96
4.1.2.6.1.8. Μιτοχονδριακή βαρηκοΐα	97
4.1.2.6.2. Συνδρομική μιτοχονδριακή βαρηκοΐα	100
4.1.2.6.2.1. Νευρομυικά σύνδρομα	100
4.1.2.6.2.2. Διπλός συσχετισμός	100
4.1.2.6.3. Μη συνδρομική μιτοχονδριακή βαρηκοΐα	101
4.1.2.6.3.1. Το γονίδιο MTRNR1	102
4.1.2.6.3.1.1. Η μεταλλαγή A827G	103
4.1.2.6.3.1.2. Η μεταλλαγή 961delT/insC	103
4.1.2.6.3.1.3. Η μεταλλαγή T1095C	103
4.1.2.6.3.1.4. Η μεταλλαγή C1494T	104
4.1.2.6.3.1.5. Η μεταλλαγή A1555G	104
4.1.2.6.3.2. Το γονίδιο MTTS1	105
4.1.2.6.3.2.1. Η μεταλλαγή A7445G	105
4.1.2.6.3.2.2. Η μεταλλαγή 7472insC	106
4.1.2.6.3.2.3. Οι μεταλλαγές T7510C και T7511C	106
4.2. Επίκτητη βαρηκοΐα	106
4.2.1. Προγεννητικά αίτια βαρηκοΐας	106
4.2.2. Περιγεννητικά αίτια βαρηκοΐας	107
4.2.3. Μεταγεννητικά αίτια βαρηκοΐας	108
5. Μέθοδοι διάγνωσης και αξιολόγησης της βαρηκοΐας	110
5.1. Εισαγωγή	110
5.2. Υποκειμενική Ακουομετρία	110
5.2.1. Τονική Ακουομετρία	110
5.2.1.1. Τονικό ακουόγραμμα	111
5.2.1.2. Ηχοκάλυψη ή εκκώφανση	113
5.2.2. Τονοδότες – Προσδιορισμός τύπου βαρηκοΐας	114
5.2.2.1. Δοκιμασία Weber	114
5.2.2.2. Δοκιμασία Rinne	115
5.2.3. Ομιλητική Ακουομετρία	116
5.2.3.1. Ομιλητικό ακουόγραμμα	119
5.3. Αντικειμενική Ακουομετρία	120

5.3.1. Τυμπανομετρία	120
5.3.2. Ακουστικό αντανakλαστικό	124
5.3.3. Ηλεκτροακουομετρία	125
5.3.3.1. Ηλεκτροκοχλιογραφία	125
5.3.3.2. Προκλητά ακουστικά δυναμικά εγκεφαλικού στελέχους (ABR)	126
5.3.3.3. Προκλητά ακουστικά δυναμικά του φλοιού	128
5.3.4. Ωτοακουστικές εκπομπές	128
5.3.4.1. Είδη ωτοακουστικών εκπομπών	129
5.3.4.2. Συνθήκες καταγραφής ωτοακουστικών εκπομπών	129
5.3.4.3. Κλινικές εφαρμογές ωτοακουστικών εκπομπών	129
5.4. Παιδοακουολογία	130
5.4.1. Υποκειμενικές διαδικασίες	131
5.4.1.1. Ανιχνευτική ακοομετρία	131
5.4.1.2. Παίγνιο-ακοομετρία	135
5.4.2. Αντικειμενικές διαδικασίες	135
5.4.2.1. Ακοομετρία αντίστασης	135
5.4.2.1.1. Τυμπανομετρία	136
5.4.2.1.2. Αντανakλαστικό του αναβολέα	136
5.4.2.2. Ακουστικά προκλητά δυναμικά εγκεφαλικού στελέχους (ABR)	137
5.4.2.3. Ωτοακουστικές εκπομπές	138
5.5. Μέθοδοι γενετικής ανάλυσης	138
5.5.1. Αλληλούχιση πρώτης γενιάς – Τεχνική Sanger	138
5.5.2. Αλληλούχιση νέας γενιάς – Τεχνολογία NGS	140
5.5.3. Αλληλουχία στοχευμένων εξωνίων – Μέθοδος WES	141
5.5.4. Τεχνική ARMS PCR	141

6. Αντιμετώπιση της βαρηκοΐας **142**

6.1. Πρόληψη της παιδικής βαρηκοΐας	142
6.1.1. Πριν από τη σύλληψη	142
6.1.2. Κατά την εγκυμοσύνη	142
6.1.3. Κατά την περιγεννητική περίοδο	142
6.1.4. Κατά τη βρεφική ηλικία	143
6.2. Προγεννητικός έλεγχος και γενετική καθοδήγηση βαρηκοΐας στην Ελλάδα και στις ευρωπαϊκές χώρες	143
6.3. Ακουστικά βαρηκοΐας	145
6.3.1. Λειτουργία των ακουστικών βαρηκοΐας	145
6.3.2. Τύποι ακουστικών βαρηκοΐας	147
6.3.2.1. Ακουστικά σώματος ή τσέπης	148
6.3.2.2. Οπισθοωτιαίο ή πίσω από το αυτί ακουστικό (BTE)	149
6.3.2.3. Ενδοωτιαίο ακουστικό ή μέσα στο αυτί ακουστικό (ITE)	151
6.3.2.4. Μερικώς ενδοκαναλικό ακουστικό (ITC)	152
6.3.2.5. Πλήρως ενδοκαναλικό ακουστικό (CIC)	153
6.3.2.6. Ακουστικό οστέινου τύπου	154
6.3.2.7. Ακουστικό οστέινου τύπου στην μαστοειδή απόφυση	154
6.3.2.8. Ακουστικό CROS	155
6.3.2.9. Ακουστικό BICROS	156

6.3.2.10. Ακουστικά γυαλιά	156
6.3.2.11. Σύγχρονα ακουστικά βαρηκοΐας	157
6.3.3. Ηλεκτροακουστικά χαρακτηριστικά ακουστικών βαρηκοΐας	157
6.3.4. Σωστή επιλογή ακουστικών βαρηκοΐας στα παιδιά	160
6.4. Κοχλιακά εμφυτεύματα	161
6.4.1. Τρόπος λειτουργίας	161
6.4.2. Κριτήρια επιλογής ασθενών για τοποθέτηση κοχλιακού εμφυτεύμ	163
6.4.2.1. Ανήλικοι ασθενείς (παιδιά)	163
6.4.2.2. Ενήλικοι ασθενείς	165
6.4.3. Χειρουργική επέμβαση τοποθέτησης κοχλιακού εμφυτεύματος	166
6.4.3.1. Προϋποθέσεις	166
6.4.3.2. Περιγραφή	168
6.4.3.3. Επιπλοκές	169
6.4.3.4. Μετεγχειρητική πορεία	170
6.4.4. Προγραμματισμός κοχλιακού εμφυτεύματος	170

7. Γονιδιακή θεραπεία βαρηκοΐας 172

7.1. Εισαγωγή	172
7.2. Γονιδιακή θεραπεία για την γενετική απώλεια ακοής	174
7.3. Γονιδιακή θεραπεία για τη διατήρηση της ακοής	176
7.4. Γονιδιακή θεραπεία για την αναγέννηση των τριχωτών κυττάρων	178
7.5. CRISPR/Cas9 για Έρευνα Ακοής	179
7.6. Προοπτικές και δυσκολίες που συναντά η γονιδιακή θεραπεία	179
7.7. Οδοί χορήγησης στο όργανο στόχο	180
7.8. Φορείς γονιδιακής θεραπείας και περιοχές διανομής	181
7.9. Κύτταρα-στόχος της γονιδιακής θεραπείας	182
7.10. Περιορισμοί και συμπεράσματα	184

8. Θεραπεία βαρηκοΐας με βλαστοκύτταρα 186

8.1. Εισαγωγή	186
8.2. Εμβρυϊκή ανάπτυξη του έσω ους	187
8.3. Εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα ποντικού (mESCs)	189
8.4. Διαφοροποίηση των mESC σε τριχωτά κύτταρα	190
8.5. Ανθρώπινα μοντέλα	192
8.6. Επαγόμενα πολυδύναμα βλαστοκύτταρα	193
8.7. Διαφοροποίηση των hSC σε τριχωτά κύτταρα	194
8.8. Δυνατότητες και περιορισμοί των θεραπειών με βλαστοκύτταρα	196

ΠΕΡΙΛΗΨΗ 199

ABSTRACT 201

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 203

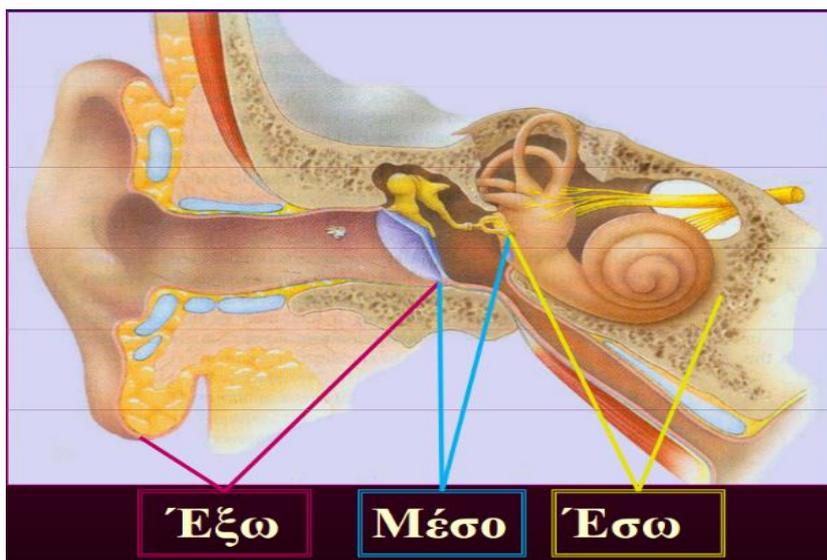
1. Το ακουστικό σύστημα

1.1. Ο ήχος

Ο ήχος παράγεται από κύματα πίεσης στον αέρα που εναλλάσσονται. Τα ηχητικά κύματα αποτελούν άθροισμα ενός συνόλου ημιτονοειδών κυμάτων με το κατάλληλο εύρος και με την κατάλληλη συχνότητα και φάση. Έτσι, ο ήχος θα μπορούσε να θεωρηθεί μίξη καθαρών τόνων. Το ανθρώπινο ακουστικό σύστημα λειτουργεί ως φίλτρο ευαίσθητο σε καθαρούς τόνους μέσα σε ένα φάσμα συχνοτήτων 20 έως 15.000 Hz. Ο ουδός ποικίλλει ανάλογα με τη συχνότητα. Η ένταση του ήχου μετράται σε decibel (dB), τα οποία εκφράζονται με βάση ένα επίπεδο αναφοράς για την ηχητική πίεση (P_r) συχνά $0,002 \text{ dyne/cm}^2$, τον ουδό της ακοής. Το αυτί (ους) εκδηλώνει μέγιστη ευαισθησία σε τόνους από 1.000 έως 3.000 Hz. Στις συχνότητες αυτές, ο ουδός είναι εξ ορισμού 0 dB. Ο ουδός είναι υψηλότερος σε συχνότητες μεγαλύτερες από 3.000 Hz και μικρότερες από 1.000 Hz. Για παράδειγμα, ο ουδός στα 100 Hz είναι περίπου 40 dB. Η ομιλία έχει ένταση περίπου 65 dB. Πιέσεις ήχου που ξεπερνούν τα 120 dB προκαλούν δυσφορία, ενώ βλάβη της ακουστικής συσκευής μπορεί να προκληθεί από ήχους που ξεπερνούν τα 100 dB.

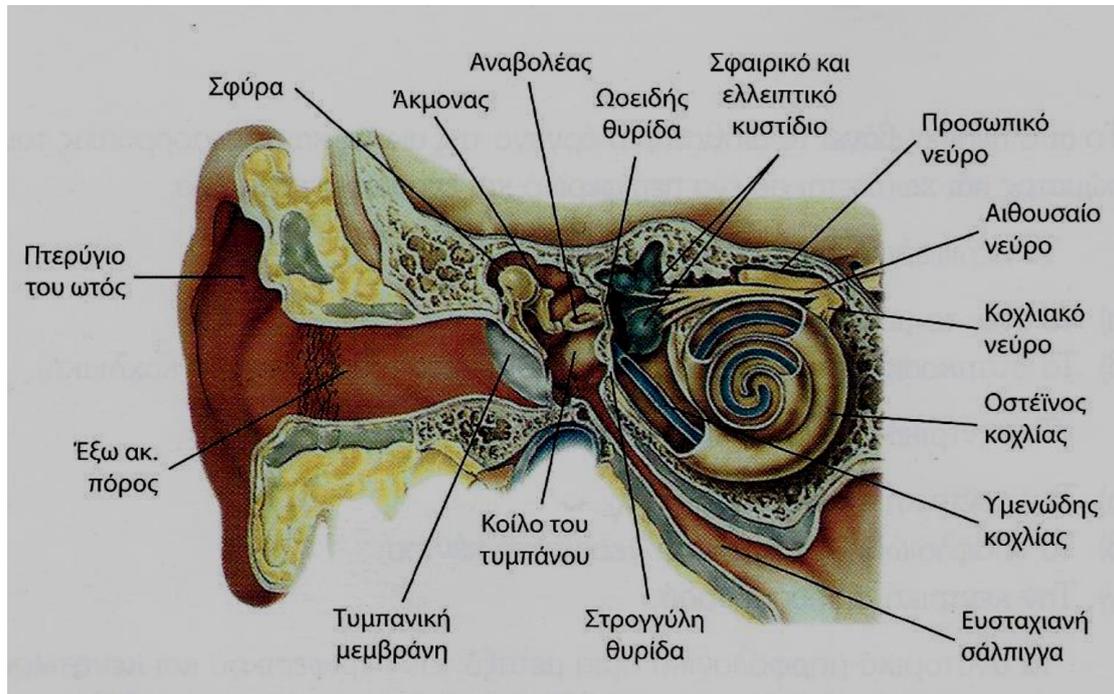
1.2. Δομή του οργάνου της ακοής

Το αυτί περιέχει το αισθητήριο όργανο της ακοής και της ισορροπίας του σώματος και αποτελείται από ένα περιφερικό και ένα κεντρικό τμήμα. Το περιφερικό τμήμα αποτελείται από το έξω ους, το μέσο, το έσω ους και το στατικοακουστικό νεύρο με τις δύο μοίρες του.



Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση του έξω, μέσου και έσω ους.

Το κεντρικό τμήμα περιλαμβάνει τα ακουστικά κέντρα (υποφλοιώδη και φλοιώδη), την κεντρική ακουστική οδό και την κεντρική αιθουσαία οδό (Σκευάς, 1998).



Εικόνα 2. Σχηματική παράσταση του έξω, του μέσου και του έσω ωτός.

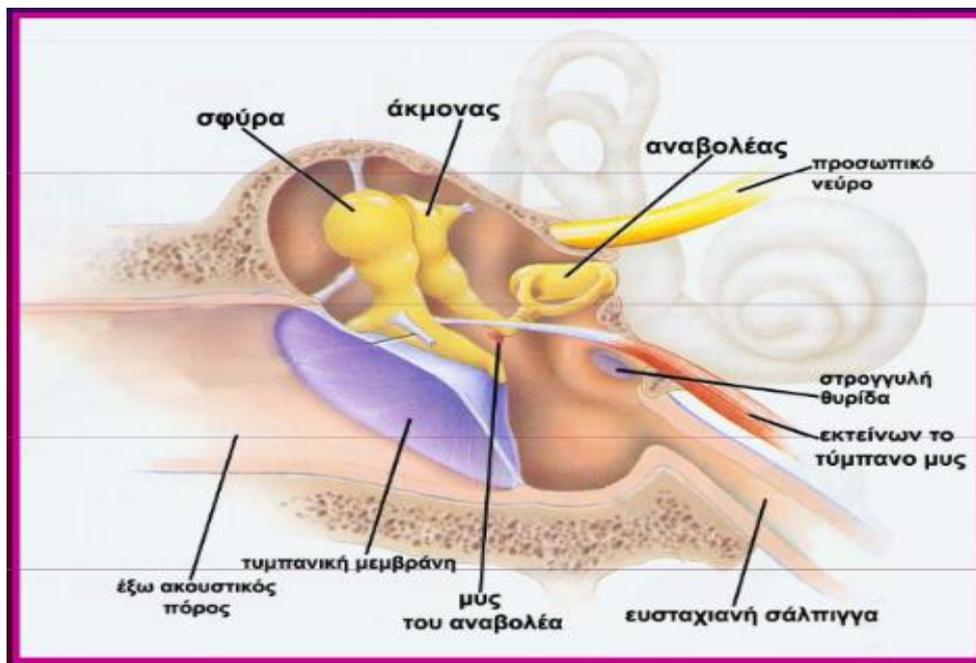
(Πηγή από: Ζιάθρα, Ν., Σκευάς, Α. 2009).

Στο **έξω αυτί** περιλαμβάνονται το πτερύγιο και ο έξω ακουστικός πόρος, που οδηγεί, μέσα από τον ακουστικό διάυλο, στην έξω επιφάνεια του τυμπανικού υμένα. Ο ακουστικός διάυλος περιέχει αδένες που εκκρίνουν την κυψελίδα, μια κηροειδή ουσία που προστατεύει το αυτί από την είσοδο εντόμων και διάφορων ξένων σωμάτων. Το έξω ους αγγειώνεται από κλάδους της έξω καρωτίδας (Σκευάς, 1998).

- **Πτερύγιο:** Πρόκειται για χόνδρινο πέταλο που περιβάλλεται από δέρμα. Εμφανίζει ένα κάτω άκρο που ονομάζεται λοβίο και στερείται χόνδρου και περιέχει λίπος. Η έξω επιφάνεια του πτερυγίου παρουσιάζει μικρό έπαρμα, τον τράγο στο πρόσθιο χείλος του έξω ακουστικού πόρου. Ο αντιτράγος, ένα άλλο μικρό έπαρμα που χωρίζεται με τη μεσοτράγιο εντομή από τον τράγο, βρίσκεται πίσω και ελαφρά προς τα κάτω από το στόμιο του έξω ακουστικού πόρου (Παπαφράγκου Κ, 1996).
- **Έξω ακουστικός πόρος:** Οστεοχόνδρινος σωλήνας που εκτείνεται από την κοιλότητα της κόγχης μέχρι την τυμπανική μεμβράνη. Στο οπίσθιο και άνω τοίχωμα έχει μήκος 25 mm περίπου, ενώ στο πρόσθιο και κάτω τοίχωμα είναι κατά 6mm περίπου πιο μακρύ λόγω της λοξής φοράς του. Αποτελείται από δυο μούρες, την

έσω που είναι οστέινη, αποτελεί τα 2/3 του συνολικού έξω ακουστικού πόρου, έχει μήκος 16mm, ποικίλει σημαντικά σε σχήμα και μέγεθος και την έξω που είναι χόνδρινη, με μήκος 8mm, αποτελείται από αυλακοειδή χόνδρο (Μπαλατσούρας, Καμπέρος, 2000).

Το **μέσο αυτί** είναι μία κοιλότητα που βρίσκεται επί τα εντός του τυμπανικού υμένα. Αποτελείται από την τυμπανική μεμβράνη, το κοίλο του τυμπάνου, τα ακουστικά οστάρια, το μαστοειδές άντρο και την ευσταχιανή σάλπιγγα. Αρχίζει από την τυμπανική κοιλότητα, εκεί δηλαδή που τελειώνει το έξω αυτί. Το μέσο ους διαθέτει δύο μύες, το μυ του αναβολέα και τον τείνοντα το τύμπανο μυ. Ο πρώτος προσφύεται στον αναβολέα και ο δεύτερος στη σφύρα. Όταν συστέλλονται οι μύες του μέσου αυτιού καταστέλλουν τις κινήσεις της αλυσίδας των οσταρίων.



Εικόνα 3. Σχηματική απεικόνιση του μέσου ους.

- **Τυμπανική μεμβράνη:** Αποτελεί το όριο μεταξύ του έξω ακουστικού πόρου και της τυμπανικής κοιλότητας. Αντιστοιχεί στο έσω στόμιο του έξω ακουστικού πόρου και στο έξω τοίχωμα της τυμπανικής κοιλότητας. Είναι λεπτή, στιλπνή, ημιδιαφανής και ελλειπτική μεμβράνη με πάχος 0,1mm (Μπαλατσούρας, Καμπέρος, 2000).
- **Κοίλο του τυμπάνου:** Πρόκειται για αεροφόρος κοιλότητα, με σχήμα αμφίκουλου φακού που καλύπτεται από βλεννογόνο και σχηματίζει πολλές πτυχές. Επικοινωνεί με τις κυψέλες της μαστοειδούς απόφυσης με το άντρο και με τον ρινοφάρυγγα δια μέσω της ευσταχιανής σάλπιγγας. Χωρίζεται σε τρεις χώρους:

1. Τον επιτυμπάνιο χώρο ο οποίος εντοπίζεται πάνω από την τυμπανική μεμβράνη και επικοινωνεί με τη μαστοειδή απόφυση μέσω του άντρου.
 2. Το μεσοτυμπάνιο χώρο που αντιστοιχεί στην τυμπανική μεμβράνη
 3. Τον υποτυμπάνιο χώρο, τον χώρο δηλαδή κάτω από την τυμπανική μεμβράνη (Παπαφράγκου Κ, 1996).
- **Μαστοειδές άντρο:** Μέσα στη μαστοειδή απόφυση του κροταφικού οστού βρίσκονται μικρές αεροφόρες κοιλότητες, οι μαστοειδές κυψέλες, που επικοινωνούν με το κοίλο του τυμπάνου μέσω του μαστοειδούς άντρου (Μπαλατσούρας, Καμπέρος, 2000).
 - **Ακουστικά οστάρια:** Τα ακουστικά οστάρια (η σφύρα, ο άκμονας και ο αναβολέας) σχηματίζουν μία άλυσσο με σκοπό να μεταδίδουν τις δονήσεις από την τυμπανική μεμβράνη στο έσω ους δια της ωοειδούς θυρίδας.
Εκ των τριών η σφύρα είναι το μεγαλύτερο οστάριο. Ο άκμονας μοιάζει με γομφίο οδόντα. Τέλος, ο αναβολέας είναι το μικρότερο εκ των τριών ακουστικών οσταρίων και φέρεται οριζοντίως. Τα ακουστικά οστάρια και η επιφάνεια του τυμπάνου αποτελούν μαζί το όργανο μετάδοσης των ηχητικών κυμάτων (Παπαφράγκου Κ, 1996).
 - **Ευσταχιανή σάλπιγγα:** Είναι ο οστεοχόνδρινος σωλήνας, που φέρεται από το πρόσθιο τοίχωμα της τυμπανικής κοιλότητας λοξά προς τα κάτω, έσω και πρόσω και καταλήγει στο πλάγιο τοίχωμα της ρινικής μοίρας του φάρυγγα. Εμφανίζει κατά σειρά, τυμπανικό στόμιο, οστέινη μοίρα, χόνδρινη μοίρα και φάρυγγικό στόμιο (Μπαλατσούρας, Καμπέρος, 2000). Η ακουστική σάλπιγγα προσφέρει ένα άνοιγμα από το μέσο αυτί προς το ρινοφάρυγγα, επιτρέποντας έτσι την εξισορρόπηση της πίεσης ανάμεσα στο μέσο αυτί και στο περιβάλλον.

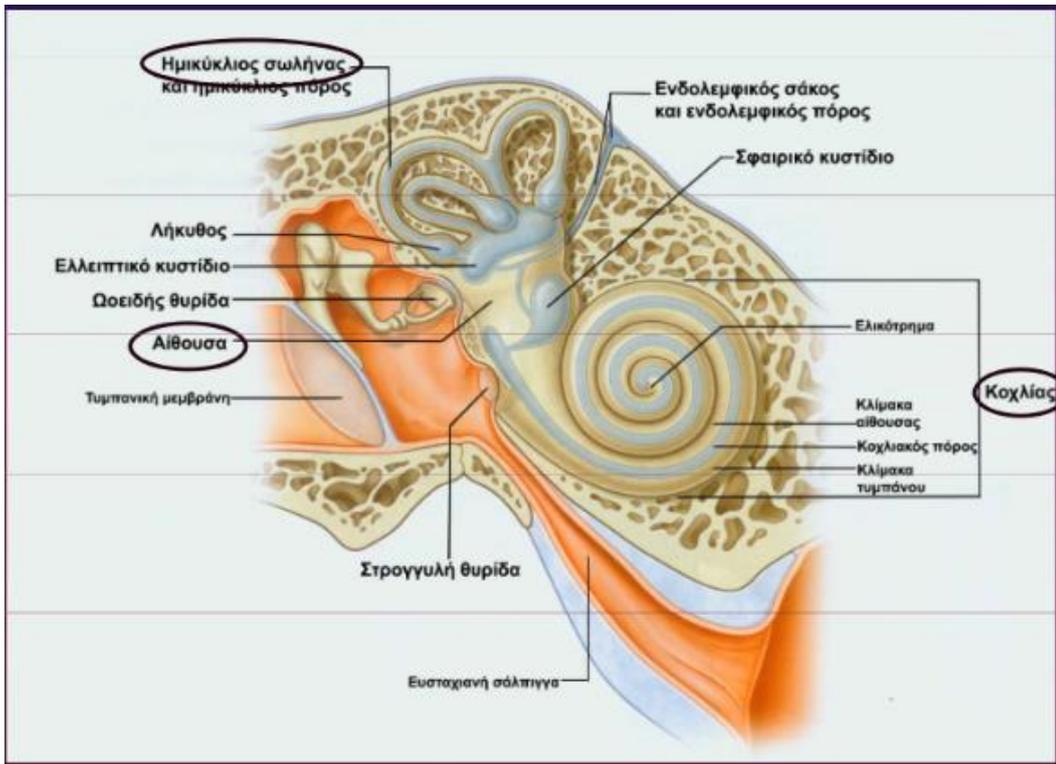
Το **έσω ους** είναι μία κοιλότητα μέσα στο κροταφικό οστόν. Αποτελεί κατά κύριο λόγο όργανο της ακοής και της ισορροπίας. Αποκαλείται λαβύρινθος λόγω της πολυπλοκότητάς του. Συγκροτείται από τρία τμήματα: τον οστέινο και τον μεμβρανώδη λαβύρινθο, που περιέχεται εντός του οστέινου λαβυρίνθου και από την ωτική κάψα που περιβάλλει το όλο σύστημα (Ζιάβρα Ν, 2004).

Ο οστέινος λαβύρινθος με μήκος 18-20 mm, αποτελείται από τα παρακάτω μέρη:

1. Τον κοχλία, που βρίσκεται προς τα μέσω και κάτω
2. Την αίθουσα που είναι στο μέσο
3. Τους ημικύκλιους σωλήνες που περιβάλλουν την αίθουσα με τα τόξα τους προς τα πίσω

4. Τον υδραγωγό της αίθουσας και τον υδραγωγό του κοχλίας

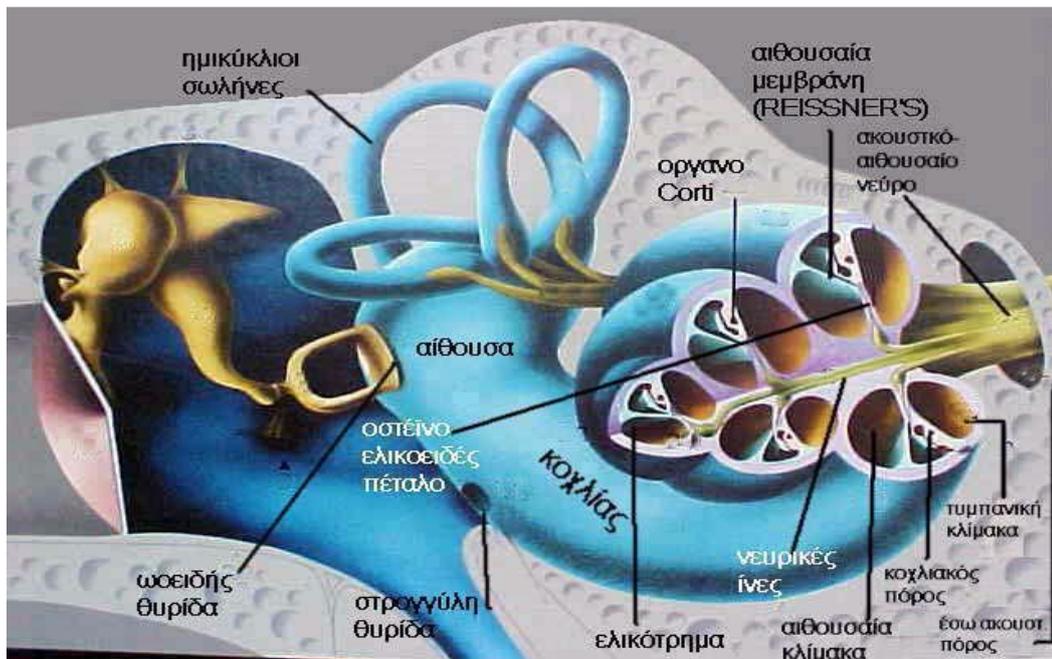
- **Αίθουσα:** Βρίσκεται μεταξύ της τυμπανικής κοιλότητας και του πυθμένα του ακουστικού πόρου και αποτελεί την κεντρική μοίρα του οστέινου λαβυρίνθου (Μπαλατσούρας, Καμπέρος, 2000).



Εικόνα 4. Οστέινος λαβύρινθος, αίθουσα, ημικύκλιοι σωλήνες και κοχλίας σχηματικά.

- **Ημικύκλιοι σωλήνες:** Υπάρχουν τρεις ημικύκλιοι σωλήνες, ο πρόσθιος ή ο άνω, ο οπίσθιος και ο οριζόντιος ή ο έξω. Βρίσκονται προς τα πάνω και πίσω από την αίθουσα. Έχουν σχήμα ατελούς κύκλου και ο καθένας βρίσκεται σε κάθετη γωνία προς τους άλλους δύο.
- **Κοχλίας:** Είναι μία σπειροειδής δομή που σχηματίζεται με διαίρεση του οστέινου λαβύρινθου σε δύο διαμερίσματα. Πρόκειται για οστέινο σωλήνα που αποτελεί την πρόσθια μοίρα του λαβυρίνθου και μοιάζει με κέλυφος σαλιγκαριού, από εκεί πήρε και αυτή την ονομασία. Ο κοχλίας βρίσκεται υπό την αίθουσα κατά 3-4mm και στη συνέχεια επεκτείνεται προς την κορυφή του λιθοειδούς. Έχει κωνική μορφή με αποστρογγυλωμένη κορυφή και αποτελείται από την άτρακτο, τις έλικες, το οστέινο ελικοειδές πέταλο και τις κλίμακες (Μπαλατσούρας, Καμπέρος, 2000).

Τα δύο διαμερίσματα χωρίζονται μεταξύ τους από ένα τμήμα του υμενώδους λαβυρίνθου που ονομάζεται κοχλιακός πόρος ή μέση κλίμακα. Η κλίμακα της αίθουσας είναι το τμήμα του οστέινου λαβύρινθου το οποίο αποτελεί συνέχεια της αίθουσας. Αυτή εκτείνεται κατά μήκος των 2,5 στροφών του κοχλίου μέχρι το τέλος του κοχλιακού πόρου.

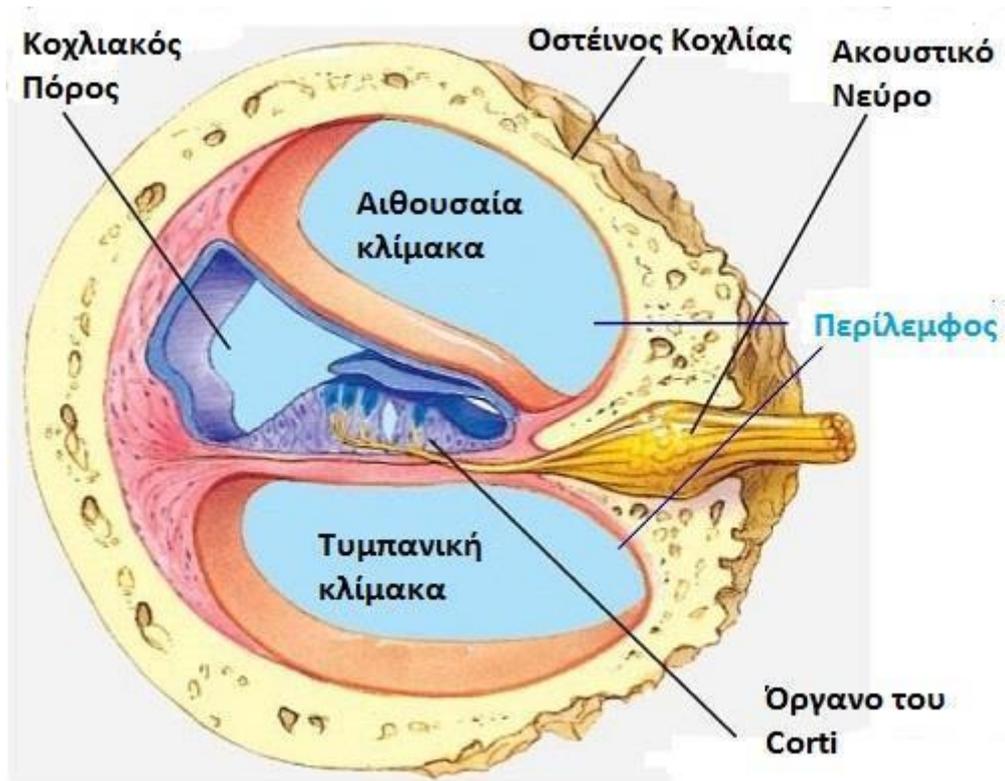


Εικόνα 5. Απεικόνιση του κοχλίου στο έσω αυτί.

Ακίβως στο σημείο αυτό, συνδέεται η κλίμακα της αίθουσας με την κλίμακα του τυμπάνου, μέσω ενός χώρου που λέγεται ελικότρημα. Η κλίμακα του τυμπάνου ακολουθεί την ίδια ελικοειδή πορεία, επιστρέφοντας στην οστέινη μεσόφαση με το μέσο αυτί και καταλήγει στο δευτερεύοντα τυμπανικό υμένα, που καλύπτει τη στρογγυλή θυρίδα. Η κορυφή του κοχλίου είναι στο ελικότρημα και η βάση του είναι κοντά στην ωοειδή και στη στρογγυλή θυρίδα. Η άτρακτος αποτελεί τον οστέινο πυρήνα του κοχλίου.

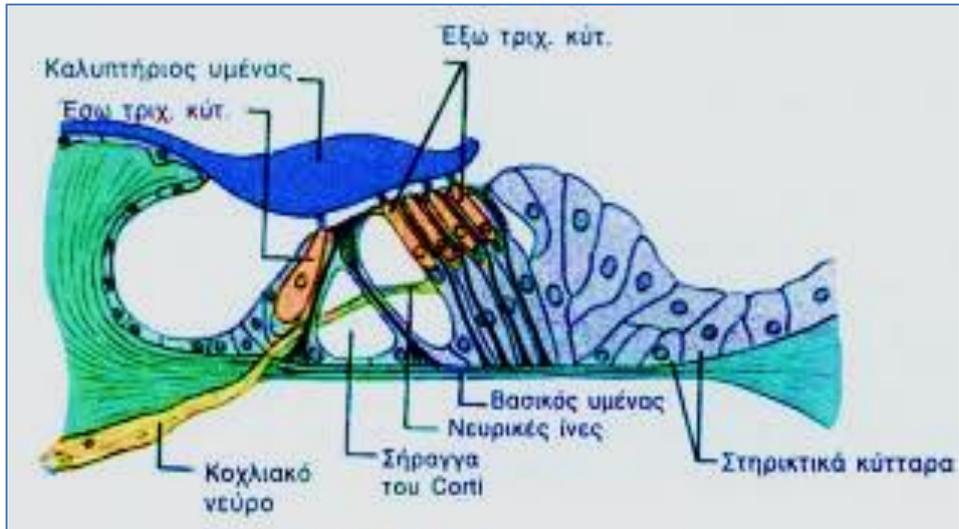
Ο κοχλιακός πόρος είναι σωλήνας που αποτελεί μέρος του υμενώδους λαβυρίνθου. Ο βασικός υμένας που σχηματίζει τη βάση του κοχλιακού πόρου, θεωρείται το κύριο χώρισμα ανάμεσα στην αιθουσαία και στην τυμπανική κλίμακα. Ο βασικός υμένας είναι ευρύτερος κοντά στο ελικότρημα και στενότερος κοντά στη βάση του κοχλίου. Προσφύεται εσωτερικά σε ένα χείλος, το ελικοειδές πέταλο, που αρχίζει από την άτρακτο και εξωτερικά, ο βασικός υμένας προσδένεται με τον ελικοειδή σύνδεσμο στο τοίχωμα του κοχλίου (Εικόνα 6).

Η αγγειώδης ταινία, μία αγγειακή δομή, βρίσκεται μέσα στον ελικοειδή σύνδεσμο. Η οροφή πάνω από τον κοχλιακό πόρο σχηματίζεται από τον αιθουσαίο υμένα. Μέσα στον κοχλιακό πόρο υπάρχει η έσω λέμφος, ένα υγρό με υψηλή συγκέντρωση ιόντων καλίου, που εκκρίνεται από την αγγειώδη ταινία. Η έξω λέμφος που μοιάζει με το εγκεφαλονωτιαίο υγρό βρίσκεται μέσα στον οστέινο λαβύρινθο.



Εικόνα 6. Άποψη του κοχλίου.

Το **όργανο του Corti** αποτελεί ουσιαστικά το αισθητήριο όργανο της ακοής και βρίσκεται μέσα στον κοχλιακό πόρο κατά μήκος του βασικού υμένα. Αποτελείται από το δικτυωτό και τον καλυπτήριο υμένα και από τα επιθηλιακά κύτταρα. (Εικόνα 7).



Εικόνα 7. Το όργανο του Corti.

Τα επιθηλιακά κύτταρα διακρίνονται σε ερειστικά και αισθητήρια τριχωτά. Τα ερειστικά κύτταρα, ανάλογα με το βαθμό της μορφολογικής τους διαφοροποίησης, διακρίνονται στα στυλοειδή, στα φαλαγγοειδή του Deiters, στα αφοριστικά, στα κύτταρα του Hensen και στα κύτταρα Claudius. Τα στυλοειδή και τα φαλαγγοειδή, ανάλογα με τη θέση τους διακρίνονται σε έσω και έξω. Τα έσω και έξω στυλοειδή κύτταρα με τη διάταξη τους και με το βασικό υμένα σχηματίζουν τριγωνικό χώρο, τη σήραγγα του Corti. Αυτή είναι γεμάτη με υγρό, που ονομάζεται κορτικολέμφος και είναι παρόμοιας σύστασης με την έξω λέμφο. Η κορτικολέμφος πιθανολογείται ότι προέρχεται από την τυμπανική κλίμακα μέσα από σωληνάρια του οστέινου ελικοειδούς πετάλου (Croves, 1985). Επίσης υπάρχει και η άποψη της τέλειας αυτονομίας της κορτικολέμφου και η παραγωγή της από τα ερειστικά κύτταρα του οργάνου του Corti (Rauch, 1966).

Η σήραγγα του Corti χωρίζει τα αισθητήρια τριχωτά κύτταρα σε έσω (μία σειρά) και έξω (3-4 σειρές), που εναλλάσσονται από σειρές ερειστικών κυττάρων του Deiters. Περιφερικά υπάρχουν τα κύτταρα των Hensen και Claudius. Τα έσω τριχωτά κύτταρα, περίπου 3.500, είναι τύπου I και είναι ευαίσθητα στις μεταβολές της επιτάχυνσης, ενώ τα έξω, περίπου 12.000, είναι τύπου II και είναι ευαίσθητα στις μεταβολές της μετατόπισης. Γενικά τα έξω τριχωτά κύτταρα είναι πιο ευαίσθητα στους διάφορους βλαπτικούς παράγοντες. Τα κάτω άκρα των τριχωτών κυττάρων δε φθάνουν μέχρι το βασικό υμένα. Τα ελεύθερα άνω άκρα τους φέρουν αποφυάδες, τις ακουστικές τρίχες που είναι μηχανοϋποδοχείς και αποτελούνται από πολλούς στερεοκροσσούς κι ένα βασικό σωματίο που αντιστοιχεί στον κινητό κροσσό. Το ερέθισμα που ενεργοποιεί το τριχωτό κύτταρο είναι μία δύναμη, η

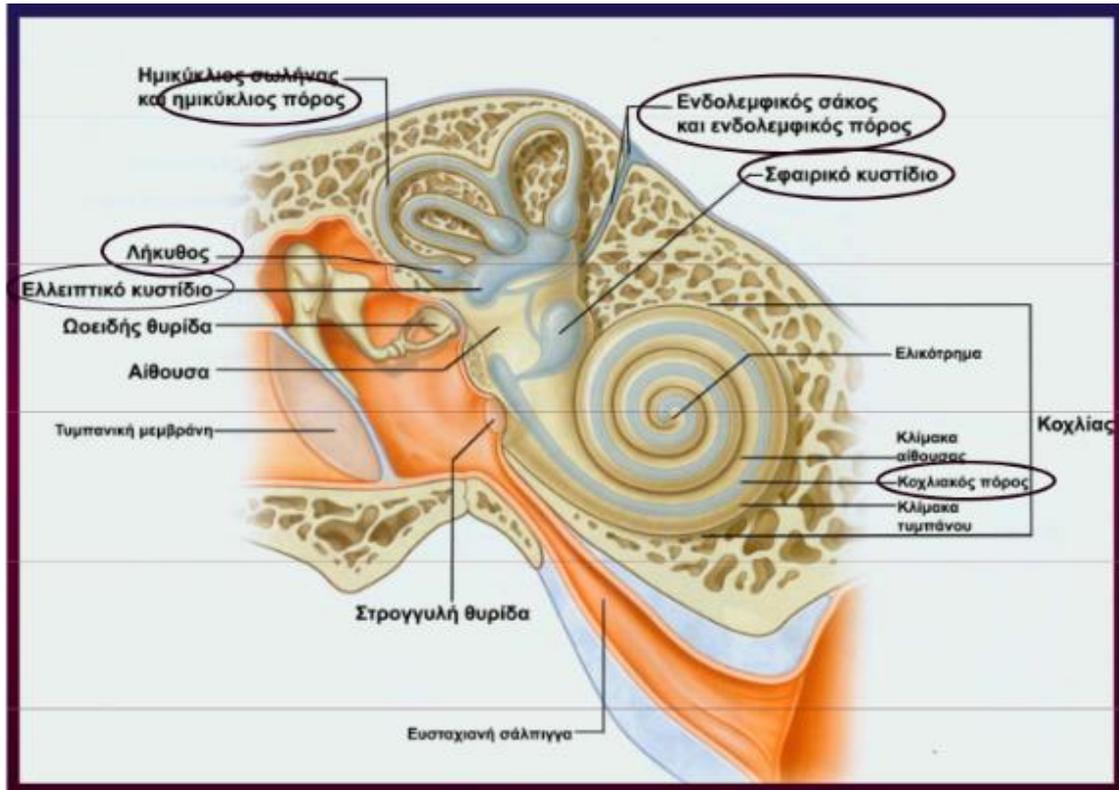
οποία δρα παράλληλα στην επιφάνεια του κυττάρου και προκαλεί κάμψη των τριχών. Η δύναμη, η οποία πιέζει την επιφάνεια του κυττάρου δε διεγείρει το τριχωτό κύτταρο. Το ερέθισμα είναι μέγιστο, όταν η δύναμη έχει φορά από τους στερεοκροσσούς προς τον κινητό κροσσό και προκαλεί έτσι κάμψη των στερεοκροσσών προς τον κινητό κροσσό και εκπόλωση. Το αντίθετο συμβαίνει σε αντίθετη κάμψη των τριχών του κυττάρου. Η βάση των ακουστικών τριχών βρίσκεται στο δικτυωτό υμένα, ενώ το ελεύθερο άκρο τους φέρεται προς τον καλυπτήριο υμένα (Εικόνα 7).

Ο δικτυωτός υμένας δημιουργείται από τη συνένωση των ελεύθερων άκρων των στυλοειδών και των κυττάρων του Deiters. Είναι διάτρητος κι από τα τρήματά του περνούν τα ελεύθερα άκρα των τριχωτών κυττάρων.

Ο καλυπτήριος υμένας είναι παχύς και αποτελείται από άμορφη ζελατινώδους υφής ουσία, ίδιου ειδικού βάρους με την ενδολέμφο. Συνδέεται με το ένα άκρο του στο αιθουσαίο χείλος της ελικοειδούς στεφάνης και έχει φορά εγκάρσια προς τα έξω. Το άλλο άκρο του είναι ελεύθερο και καλύπτει από πάνω την έσω ελικοειδή αύλακα και το όργανο του Corti έως και τα κύτταρα του Hensen. Ο καλυπτήριος υμένας έρχεται σε επαφή με τις υποκείμενες ακουστικές τρίχες.

- **Υδραγωγός της αίθουσας:** Είναι ευθύς οστέινος και περιέχει τον ενδολεμφικό πόρο, ο οποίος αποτελεί την επέκταση των ενδολεμφικών χώρων του μεμβρανώδους λαβυρίνθου.
- **Υδραγωγός του κοχλίου:** Είναι πιο στενός από τον υδραγωγό της αίθουσας και καλείται και κοχλιακό σωληνάριο. Συνδέει τους περιλεμφικούς χώρους του κοχλίου με τον υπαραχοειδή χώρο του οπίσθιου εγκεφαλικού βόθρου.

Υμενώδης λαβύρινθος: Πρόκειται για ένα κλειστό μεμβρανώδη θύλακα που περιέχει υγρό, την ενδόλεμφο και περικλείεται μέσα στον οστέινο λαβύρινθο. Εμφανίζει τρεις μοίρες : μία μέση (την αίθουσα), μία οπίσθια (την ημικύκλιο) και μία πρόσθια (την κοχλιακή). Στα τοιχώματα του υμενώδη λαβυρίνθου εντοπίζονται διακλαδώσεις του ακουστικού νεύρου (Μπαλατσούρας, Καμπέρος, 2000).



Εικόνα 8. Υμενώδης λαβύρινθος

- **Αιθουσαία μοίρα:** αποτελείται από το ελλειπτικό κυστίδιο και το σφαιρικό κυστίδιο που συνδέονται μεταξύ τους με τον ενδολεμφικό πόρο. Το ελλειπτικό κυστίδιο βρίσκεται πάνω και πίσω από το σφαιρικό. Στο οπίσθιο και άνω τοίχωμά του εκβάλλουν οι ημικύκλιοι σωλήνες, ενώ στο έσω τοίχωμά του εκβάλλει το λεπτότερο σκέλος του ενδολεμφικού πόρου. Η ακουστική κηλίδα στην οποία απολήγουν νευρικές ίνες του αιθουσαίου νεύρου υπάρχει στο έσω τοίχωμα του σφαιρικού κυστιδίου (Παπαφράγκου Κ, 1996).
- **Ημικύκλιος μοίρα:** σχηματίζεται από τους τρεις υμενώδες ημικύκλιους σωλήνες (άνω, οπίσθιο και οριζόντιο) που εκβάλλουν στο ελλειπτικό κυστίδιο. Το άνω άκρο του κάθε υμενώδη ημικύκλιου σωλήνα διευρυμένο σχηματίζει την λήκυθος μέσα στην οποία βρίσκεται η ακουστική ακρολοφία όπου απολήγουν οι ίνες του αιθουσαίου νεύρου.
- **Κοχλιακή μοίρα:** σχηματίζεται από τον κοχλιακό πόρο ή τον υμενώδη κοχλία ο οποίος φέρεται ελικοειδώς εντός του οστέινου κοχλία. Μέσω του συνδετικού πόρου συνδέεται με το σφαιρικό κυστίδιο. Ο κοχλιακός πόρος εμφανίζει τις ίδιες έλικες με τον κοχλία και παρουσιάζει τρία τοιχώματα: το αιθουσαίο, το τυμπανικό το οποίο είναι το σπουδαιότερο γιατί φέρνει το έξω τοίχωμα και το όργανο του Corti .

- **Το όργανο του Corti:** αποτελείται από ερειστικά κύτταρα και από τα νευροαισθητήρια ή τριχωτά κύτταρα. Προβάλλει μέσα στη μέση κλίμακα και στηρίζεται στο βασικό υμένα. Η εμφάνιση του αλλάζει κατά μήκος του κοχλίου και εκτείνεται σε όλο το μήκος του κοχλιακού πόρου.

Ακουστική οδός:

Το ελικοειδές γάγγλιο που βρίσκεται στον ελικοειδή πόρο είναι το αισθητήριο όργανο του κοχλιακού νεύρου. Οι περιφερικές ίνες των δίπολων κυττάρων του ελικοειδές γαγγλίου καταλήγουν στα τριχωτά κύτταρα του οργάνου Corti ενώ οι κεντρικές ίνες σχηματίζουν το κοχλιακό νεύρο που μαζί με το αιθουσαίο νεύρο αποτελούν την 8η εγκεφαλική συζυγία (Σκεύας, 1998), (Ζιάβρα Ν, 2004). Η ακουστική οδός περιλαμβάνει τους εξής νευρώνες:

1^{ος} Αισθητικός νευρώνας.

2^{ος} Αισθητικός νευρώνας.

3^{ος} Αισθητικός νευρώνας.

4^{ος} Αισθητικός νευρώνας.

Αιθουσαία οδός:

Στην αιθουσαία οδός ανήκουν οι εξής νευρώνες:

1^{ος} Αισθητικός νευρώνας.

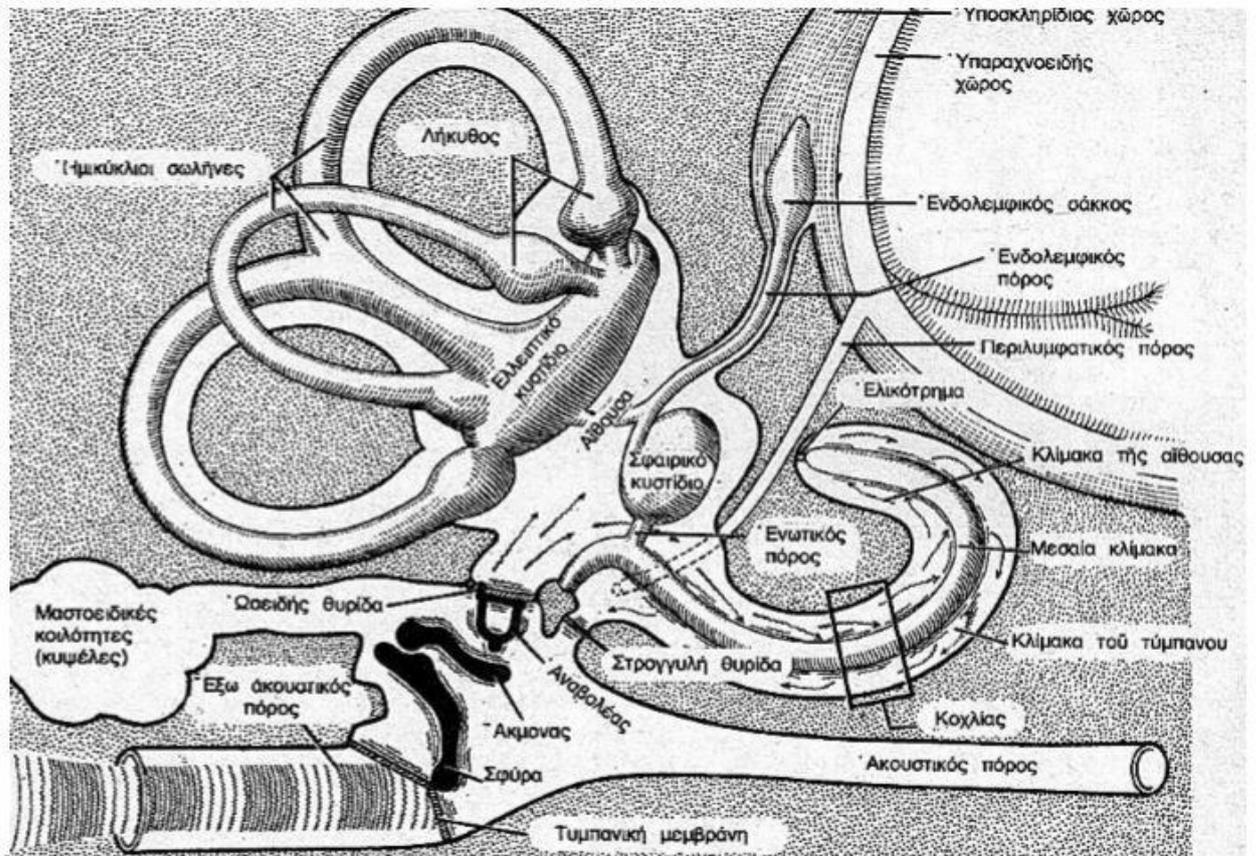
2^{ος} Αισθητικός νευρώνας. (Σκεύας, 1998)

1.3. Η μεταγωγή του ήχου

Το έξω αυτί λειτουργεί ως ηθμός, συντονισμένος στις συχνότητες μεταξύ 800 και 6.000 Hz. Τα κύματα πίεσης που φθάνουν στον τυμπανικό υμένα προκαλούν δονήσεις του υμένα και της αλυσίδας των οσταρίων, στη συχνότητα του ήχου (Εικόνα 6). Η αλυσίδα των οσταρίων, με τη σειρά της, προκαλεί ταλάντωση στην ωοειδή θυρίδα και στα υγρά μέσα στον κοχλίου. Η στρογγυλή θυρίδα συμπληρώνει την υδραυλική οδό. Ο μηχανισμός του μέσου αυτιού λειτουργεί ως σύστημα συγχρονισμού της σύνθετης αντίστασης στη συνένωση των ηχητικών κυμάτων του αέρα με εκείνα που οδηγούνται μέσω των κοχλιακών υγρών. Σε περίπτωση που τα ηχητικά κύματα περνούσαν άμεσα στην ωοειδή θυρίδα από τον αέρα, θα προκληνόταν ανάκλαση και απώλεια του μεγαλύτερου μέρους της ενέργειάς τους. Με το μηχανικό πλεονέκτημα που προκύπτει από το λόγο της επιφάνειας της ωοειδούς θυρίδας και συν το πλεονέκτημα από τη λειτουργία της αλυσίδας των οσταρίων ως μοχλού, χάνονται μόνο 10 έως 15 dB κατά τη διεργασία εναρμόνισης της σύνθετης αντίστασης στο αυτί.

Μέσα στον κοχλιακό πόρο, το μέγιστο πλάτος των ταλαντώσεων εκτείνεται σε διάφορες αποστάσεις, κατά μήκος του βασικού υμένα. Η απόσταση εξαρτάται από τη συχνότητα του ήχου. Αν και μεγάλο μέρος του βασικού υμένα ταλαντώνεται ως 'οδεύον' κύμα, αποκρινόμενο σε συγκεκριμένη συχνότητα ήχου, οι υψηλές συχνότητες προκαλούν κινήσεις με μεγαλύτερο πλάτος στο βασικό τμήμα του κοχλία, ενώ οι χαμηλές συχνότητες προκαλούν κινήσεις με μεγαλύτερο πλάτος κοντά στην κορυφή του κοχλία. Καθώς ο βασικός υμένας ταλαντώνεται, οι στερεοοκροσσοί των τριχοφόρων κυττάρων στο όργανο Corti υποβάλλονται σε διατμητικές δυνάμεις στις συνδέσεις τους με τον καλυπτήριο υμένα. Όταν οι στερεοοκροσσοί κάμπτονται προς την κατεύθυνση των μεγαλύτερων κροσσών, το τριχοφόρο κύτταρο εκπολώνεται λόγω αύξησης της αγωγιμότητας της κορυφαίας μεμβράνης σε κατιόντα. Η εκπόλωση αυτή είναι ένα δυναμικό του υποδοχέα και προκαλεί την απελευθέρωση ενός διεγερτικού νευροδιαβιβαστή, ο οποίος παράγει ένα γενεσιουργό δυναμικό στις πρωτοταγείς προσαγωγούς νευρικές ίνες που συνάπτονται με τα τριχοφόρα κύτταρα. Καθώς οι ταλαντώσεις του βασικού υμένα κινούνται στην αντίθετη κατεύθυνση, υπερπολώνεται η μεμβράνη των τριχοφόρων κυττάρων και απελευθερώνεται μικρότερη ποσότητα νευροδιαβιβαστή.

Το γενεσιουργό δυναμικό στις απολήξεις των πρωτοταγών προσαγωγών ινών είναι, συνέπως, παλλόμενο δυναμικό και εάν το πλάτος του είναι αρκετό κατά τις εκπολωτικές φάσεις, θα πυροδοτήσει δυναμικά ενέργειας στις πρωτοταγείς προσαγωγούς νευρικές ίνες. Η διαφορά δυναμικού ανάμεσα στην έσω λέμφου και στο ενδοκυττάριο υγρό στα τριχοφόρα κύτταρα είναι ασυνήθιστα υψηλή. Αυτή η διαφορά δυναμικού είναι σημαντικός παράγοντας για την ευαισθησία του ακουστικού συστήματος. Η έσω λέμφος παρουσιάζει σταθερό θετικό δυναμικό ύψους 85 περίπου mV, εάν θεωρήσουμε το δυναμικό της έξω λέμφου ως δυναμικό αναφοράς. Αυτό οφείλεται στην ηλεκτρογόνο άντληση από την αγγειώδη ταινία και ονομάζεται ενδοκοχλιακό δυναμικό. Το δυναμικό ηρεμίας των τριχοφόρων κυττάρων είναι περίπου 85 mV σε σχέση με την έξω λέμφου. Λόγω του θετικού δυναμικού στην έσω λέμφου, όμως, το διαμεμβρανικό δυναμικό της κορυφαίας μεμβράνης των τριχοφόρων κυττάρων μπορεί να φθάσει τα 170 mV. Αυτό αυξάνει τις δυνάμεις μετακίνησης ιόντων εκατέρωθεν της μεταγωγικής μεμβράνης. Ένα παλλόμενο δυναμικό, το κοχλιακό μικροφωνικό δυναμικό, μπορεί να καταγραφεί από τον οστέινο κοχλία. Το δυναμικό αυτό προκύπτει από τη ροή ρεύματος που συνδέεται με τη δραστηριότητα των τριχοφόρων κυττάρων ως απόκριση στον ήχο. Το κοχλιακό μικροφωνικό δυναμικό έχει τη συχνότητα του ηχητικού ερεθίσματος και το πλάτος του διαβαθμίζεται ακολουθώντας την ένταση του ήχου.



Εικόνα 9. Το αιθουσοκοχλιακό όργανο και τα μονοπάτια που ακολουθούν τα κύματα του ήχου στο έξω, μεσαίο και έσω αυτί.

Τα τριχωτά κύτταρα σε διάφορα σημεία κατά μήκος του οργάνου Corti νευρώνονται από τις κοχλιακές νευρικές ίνες που είναι συντονισμένες σε διαφορετικές συχνότητες ήχου. Οι ιδιότητες συντονισμού των πρωτοταγών προσαγωγών ιών γίνονται φανερές με τη δημιουργία καμπυλών συντονισμού που συσχετίζουν τον ουδό ενεργοποίησης της ίνας με τις συχνότητες των ηχητικών ερεθισμάτων. Χαρακτηριστική συχνότητα της ίνας ονομάζεται η συχνότητα που ενεργοποιεί την ίνα στη χαμηλότερη ένταση. Οι κοχλιακές νευρικές ίνες που νευρώνουν το όργανο Corti στην κορυφή έχουν χαμηλές χαρακτηριστικές συχνότητες, ενώ αυτές που νευρώνουν κοντά στη βάση του έχουν υψηλές χαρακτηριστικές συχνότητες. Γι'αυτό το λόγο το όργανο Corti θεωρείται οργανωμένο τονοτοπικά.

Στο χαμηλότερο τμήμα του φάσματος συχνοτήτων που μπορούν να ανιχνευθούν από τον κοχλία (λιγότερο από 4.000 Hz), οι εκφορτίσεις μιας δεδομένης ίνας του κοχλιακού νεύρου παρουσιάζουν αποκλειστικότητα φάσης. Δηλαδή, σημειώνονται πάντα σε συγκεκριμένη φάση της ηχητικής ταλάντωσης. Πρακτικά, οι εκφορτίσεις μιας ομάδας προσαγωγών ιών θα μπορούσαν να σηματοδοτήσουν τη συχνότητα του ερεθίσματος.

Πρόκειται για μία κωδίκευση των ακουστικών σημάτων τύπου 'ομοβροντίας'. Ωστόσο, οι προσαγωγές κοχλιακές ίνες με υψηλότερες χαρακτηριστικές συχνότητες δεν παρουσιάζουν αποκλειστικότητα φάσης. Η κωδίκευση σε αυτές στηρίζεται στην κωδίκευση τύπου 'θέσης'. Οι προσαγωγοί ίνες που νευρώνουν περιοχές κοντά στη βάση του κοχλία σηματοδοτούν συχνότητες οι οποίες εξαρτώνται από τη θέση που νευρώνεται. Η κωδίκευση της έντασης εξαρτάται πιθανώς, από τον αριθμό των νευρώνων που εκφορτίζονται και από τον αριθμό των εκφορτίσεων που προκαλούνται από ήχους διαφόρων συχνοτήτων.

1.4. Κεντρική ακουστική οδός

Οι πρωτοταγείς νευρώνες του ακουστικού κεντρικού συστήματος είναι τα δίπολα νευρικά κύτταρα του ελικοειδούς γαγγλίου (Αδαμόπουλος, 1989). Το κοχλιακό νεύρο, αποτελούμενο από τις κεντρικές ίνες των διπόλων κυττάρων, εισδύει στο εγκεφαλικό στέλεχος αφού διέρχεται τον έσω ακουστικό πόρο. Οι ίνες του καταλήγουν στο ραχιαίο και τον κοιλιακό κοχλιακό πυρήνα. Η κατάληξη των νευρικών ινών του κοχλιακού νεύρου είναι χαρακτηριστική (τονοτοπική), δεδομένου ότι, ανάλογα με τις συχνότητες που μεταφέρουν, καταλήγουν σε ορισμένη περιοχή των κοχλιακών πυρήνων. Από τους κοχλιακούς πυρήνες και άνω, το κεντρικό ακουστικό σύστημα είναι πολύπλοκο. Η ακουστική πληροφορία μεταβιβάζεται στον ακουστικό φλοιό με διάφορες οδούς. Γι' αυτό οι βλάβες των κεντρικών ακουστικών οδών εμφανίζουν την τάση να μην αποκαλύπτονται με τις συνήθεις ακοομετρικές δοκιμασίες. Οι περισσότερες από τις ίνες των κοχλιακών πυρήνων χιάζονται. Σχεδόν όλες οι νευρικές ίνες που εγκαταλείπουν τους κοχλιακούς πυρήνες συνάπτονται τουλάχιστον μία φορά με ομάδες κυττάρων που βρίσκονται μεταξύ της γεφυροπρομηκικής ένωσης και του μεσεγκεφάλου.

Ο τραπεζοειδής πυρήνας δέχεται ίνες από τον κοιλιακό κοχλιακό πυρήνα από τη μία πλευρά και χορηγεί ίνες στον έξω λημνίσκο της άλλης πλευράς. Το σύνολο της άνω ελαίας δέχεται ίνες από τον ομόπλευρο και τον ετερόπλευρο κοχλιακό πυρήνα και χορηγεί ίνες στον πυρήνα του έξω λημνίσκου και στο κάτω διδύμιο. Οι πυρήνες του έξω λημνίσκου δέχεται ίνες από το ραχιαίο και κοιλιακό κοχλιακό πυρήνα, τον τραπεζοειδή πυρήνα και το σύμπλεγμα της άνω ελαίας, ενώ χορηγεί ίνες στο κάτω διδύμιο και στο έσω γονατώδες σώμα. Μονόπλευρη βαρηκοΐα δεν δύναται να προκληθεί από βλάβη των πυρήνων αυτών. Το κάτω διδύμιο χορηγεί ίνες κυρίως στο έσω γονατώδες σώμα. Τα διδύμια των δύο πλευρών έχουν πολλές συνάψεις μεταξύ τους και με το δικτυωτό σχηματισμό. Ο δικτυωτός σχηματισμός θεωρείται ότι είναι βασικό σύστημα ελέγχου του κεντρικού νευρικού συστήματος και ότι βοηθά το φλοιό στη διαλογή των σημάτων που έχουν σημασία και την

αναστολή άλλων. Από το έσω γονατώδες σώμα οι ίνες σχηματίζουν την ακουστική δεσμίδα, η οποία καταλήγει στα κύτταρα της άνω κροταφικής έλικας. Οι ίνες που χιάζονται θεωρείται ότι αποτελούν την πρωτεύουσα ακουστική οδό, ενώ αυτές που δε χιάζονται παίζουν δευτερεύοντα ρόλο. Λόγω της αμφίπλευρης αντιπροσώπευσης της ακοής στο φλοιό του εγκεφάλου, η αφαίρεση του ενός ημισφαιρίου του εγκεφάλου δεν επηρεάζει την ακοή, όταν αυτή ελέγχεται με την τονική ακοομετρία, ενώ μειώνει τη διακριτική ικανότητα του ασθενούς.

Εκτός από την κεντρομόλο υπάρχει και η φυγόκεντρος κεντρική ακουστική οδό. Ίνες που μεταβιβάζουν ώσεις κατασταλτικές στη δραστηριότητα του ακουστικού νεύρου, καταλήγουν στη βάση των τριχωτών κυττάρων του οργάνου του Corti. Οι ίνες αυτές σχηματίζουν κυρίως το ελαιοκοχλιακό δεμάτιο, το οποίο αρχίζει στο σύμπλεγμα της άνω ελαίας και στις δύο πλευρές.

2. Βαρηκοΐα

2.1. Ορισμός βαρηκοΐας

Ο όρος **Βαρηκοΐα** από ιατρική άποψη υποδηλώνει την μερική ή την ολική απώλεια της ακοής. Κατά καιρούς έχουν δοθεί πολλοί ορισμοί για την αποσαφήνιση των όρων βαρηκοΐα και κώφωση. Μερικοί από αυτούς αναφέρονται παρακάτω:

- Βαρήκοα ονομάζονται τα άτομα που παρότι δυσκολεύονται, ακούνε ομιλία με ή χωρίς τη χρήση ακουστικού (Παπαφράγκου Κ, 1996).
- Βαρήκοο παιδί είναι εκείνο που είτε φοράει ακουστικό είτε όχι, χωρίς να εμποδίζεται δυσκολεύεται όμως στη πλήρη κατανόηση της γλώσσας (Πανελλήνιος Σύλλογος Ειδικών στις Διαταραχές του Λόγου, 1985).
- Παιδική Βαρηκοΐα είναι ένας όρος που συμπεριλαμβάνει γενικώς τις διαταραχές της ακοής που παρατηρούνται στα παιδιά, από την γέννησή τους μέχρι την σχολική ηλικία, ανεξάρτητα από την αιτία, το βαθμό και τον τύπο της βαρηκοΐας. Ο όρος όμως γενικά χρησιμοποιείται για να δηλώσει την μεγάλο βαθμού νευροαισθητήρια βαρηκοΐα ή κώφωση στα παιδιά που προκαλεί: καθυστέρηση ή αναστολή στην ανάπτυξη των ικανοτήτων ομιλίας και επικοινωνίας και, επίκτητη ψυχοκινητική και πνευματική καθυστέρηση ή αναστολή στην ανάπτυξη των ικανοτήτων ομιλίας και επικοινωνίας (Ηλιάδης, et al, 1988).

Η βαρηκοΐα επομένως είναι μία πάθηση ως αποτέλεσμα της δυσλειτουργίας του οργάνου της ακοής, το ους.

Κώφωση είναι μια πάθηση που χαρακτηρίζεται από απουσία της λειτουργίας του αισθητηρίου της ακοής εξ' αιτίας κληρονομικών ή επίκτητων παραγόντων. Δεν αποτελεί μόνο ένα ακουστικό πρόβλημα αλλά και ψυχολογικό γιατί έχει σοβαρές επιπτώσεις στην όλη ψυχική εξέλιξη ενός ατόμου. Κωφά χαρακτηρίζονται τα άτομα που με ή χωρίς ακουστικό δεν ακούνε την ομιλία (Παπαφράγκου Κ, 1996).

- Κωφό λέγεται ένα παιδί όταν ακουομετρικώς διαπιστώνεται πλήρης έλλειψη της ακουστικής λειτουργίας (Ηλιάδης, et al, 1993).
- Κωφός είναι το άτομο που είτε φοράει ακουστικό είτε όχι, δεν αντιλαμβάνεται την ομιλία με την ακοή του μόνο. Κάνει χρήση κυρίως του οπτικού καναλιού για να αντιληφθεί την ομιλία των συνομιλητών του (νοηματική ή γραπτή γλώσσα, χειλεοανάγνωση). Στις περιπτώσεις αυτές μιλάμε για ακουστική απώλεια πάνω από 70dB (Λαμπροπούλου, Οκαλίδου, 1999).

2.2. Προσδιορισμός του βαθμού βαρηκοΐας

Η ποσοτική εκτίμηση της ακουστικής ικανότητας προσδιορίζεται με την τονική ακουομετρία και εκφράζεται σε dB. Διακρίνει την βαρηκοΐα ανάλογα με τον ουδό της ακοής σε:

- **Φυσιολογική ακοή:** σε αυτήν εάν υπάρχει κατανόηση της ομιλίας από απόσταση άνω των 6 μέτρων και η ακουστική οξύτητα βρίσκεται μεταξύ 0 - 20dB κοντά στο όριο του φυσιολογικού.
- **Ελαφριά βαρηκοΐα:** όταν υπάρχει ελαφριά απώλεια ακοής 21 - 40dB, η οποία δεν έχει καμία επιβλαβή συνέπεια για ένα κανονικό από διανοητικής απόψεως άτομο. Ενδεχομένως να σημειωθεί κάποια δυσκολία της ακοής της μακρινής ομιλίας. Υπάρχει κατανόηση της ομιλίας 4 – 6 μέτρα. Η ακουστική οξύτητα πιθανόν να βελτιωθεί με τη χρήση ακουστικού, εάν η απώλεια πλησιάζει τα 40dB.
- **Μέση βαρηκοΐα:** όταν υπάρχει ακουστική απώλεια 41 – 70dB. Σ' αυτήν την περίπτωση γίνεται αντιληπτή από το άτομο μόνο η ισχυρή ένταση της φωνής. Τη μέση βαρηκοΐα μπορούμε να την διακρίνουμε: α) σε **ήπια βαρηκοΐα** (41 – 55dB). Ένα άτομο με αυτή την ακουστική ανεπάρκεια αντιλαμβάνεται τον συνομιλητή του εάν αυτός δεν απέχει περισσότερο από 1 - 2 μέτρα. Σε περίπτωση διαλογικής συζήτησης το βαρήκοο άτομο έχει απώλεια 50% των λεγόμενων, εάν οι φωνές των συνομιλητών του είναι αμυδρές ή οι δε ομιλητές βρίσκονται έξω από το πεδίο της ορατότητας του. β) Σε **έντονη βαρηκοΐα** (56 – 70dB). Στην περίπτωση αυτή η προφορική επικοινωνία και κάθε μορφής συζήτηση θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερο τρόπο, εφόσον παρατηρούνται χαρακτηριστικές δυσκολίες σε όλες αυτές τις μορφές επικοινωνίας.
- **Υψηλή βαρηκοΐα:** όταν υπάρχει ακουστική απώλεια 71 – 90dB. Ένα άτομο με υψηλή βαρηκοΐα πιθανόν ακούει μόνο δυνατή φωνή, που δεν απέχει περισσότερο από 0,25 μέτρα. Μπορεί επίσης να αναγνωρίζει ήχους του περιβάλλοντος, να διακρίνει τα φωνήεντα, όχι όμως τα σύμφωνα. Η χρήση ακουστικού σε αυτή την περίπτωση είναι επιβεβλημένη.
- **Κώφωση:** όταν υπάρχει ακουστική απώλεια από 91dB και πάνω (Κρουσταλάκης Γ, 2005).

Διακρίνουμε τις εξής επιμέρους κατηγορίες βαρηκοΐας σε παιδιά ανάλογα με το βαθμό απώλειας της ακοής, όπως προκύπτει από το μέσο όρο του κατώτατου ορίου της ακοής στις βασικές συχνότητες 500, 1000 και 2000 HZ (PTA) :

- ❖ 15 - 30 dB HL → ελαφριά βαρηκοΐα (mild)
- ❖ 31 - 50 dB HL → μέτρια βαρηκοΐα (moderate)
- ❖ 51 - 80 dB HL → σοβαρή βαρηκοΐα (severe)

- ❖ 81 - 100 dB HL → πολύ σοβαρή βαρηκοΐα (profound)
- ❖ 100 dB HL και άνω → κώφωση (total deafness)

Στο διάστημα 101-105 dB HL, σύμφωνα με τον Boothroyd, δεν έχουμε ολική κώφωση, αλλά πολύ μειωμένα ακουστικά υπολείμματα.

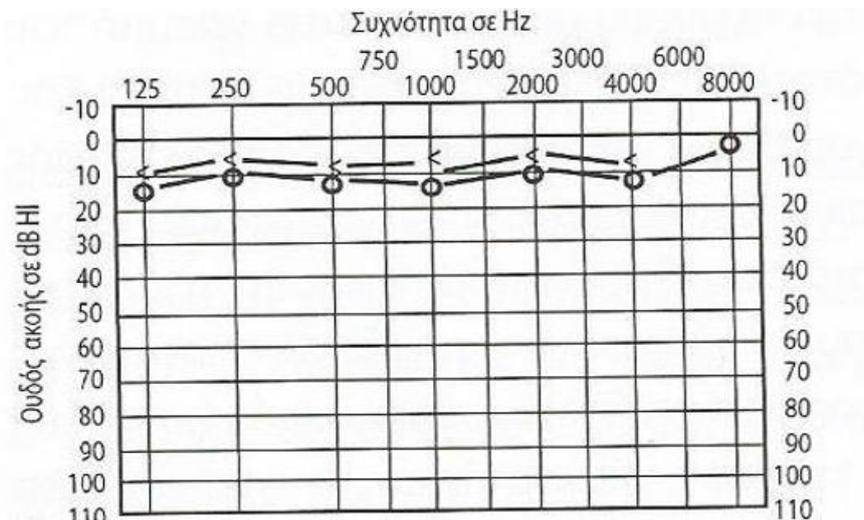
Για τους ενήλικες οι αντίστοιχες κατηγορίες βαρηκοΐας είναι (Roeser & Downs, 1988):

- 10 - 26 dB HL= φυσιολογική ακοή
- 27 - 40 dB HL= ελαφριά βαρηκοΐα
- 41 - 55 dB HL= μέτρια βαρηκοΐα
- 56 - 70 dB HL= μέτρια προς σοβαρή βαρηκοΐα
- 71 - 90 dB HL= σοβαρή βαρηκοΐα
- 91 dB HL και άνω= πολύ σοβαρή βαρηκοΐα

Η κώφωση βρίσκεται σε επίπεδα 95 dB HL και άνω.

2.3 Είδη βαρηκοΐας

Φυσιολογική ακοή: όπου η ένταση του ήχου κυμαίνεται από 0–20 dB HL (Ζιάβρα Ν, Σκευάς Α, 2009).



Εικόνα 10. Ακουόγραμμα φυσιολογικής ακοής.

Ο Πανελλήνιος Σύλλογος Ειδικών στις Διαταραχές του Λόγου (1999) ανάλογα με το που εντοπίζεται η βαρηκοΐα τις διακρίνει σε τρεις μεγάλες κατηγορίες:

1. Βαρηκοΐα αγωγιμότητας, όπου η βλάβη οφείλεται στο σύστημα αγωγής του ήχου από το περιβάλλον προς το έσω ους.

2. Βαρηκοΐα που ονομάζεται νευροαισθητήρια ή αντιλήψεως, η οποία οφείλεται σε βλάβη του έσω ωτός, δηλαδή του οργάνου του Corti.
3. Βαρηκοΐα μικτού τύπου, όπου η βλάβη οφείλεται στο σύστημα αγωγιμότητας και αντιλήψεως του ήχου.

2.3.1 Βαρηκοΐα τύπου αγωγιμότητας ή αγωγής

Στην βαρηκοΐα αγωγιμότητας η βλάβη εντοπίζεται στο σύστημα αγωγής του ήχου δηλαδή στο έξω ή στο μέσο αυτί. Έτσι, η ενέργεια του ηχητικού κύματος που φθάνει στο έσω αυτί είναι ελαττωμένη λόγω εμποδίου ή βλάβης στον έξω ακουστικό πόρο (π.χ βύσμα κυψέλης), στην τυμπανική μεμβράνη (π.χ διάτρηση), στην άλυσο των οσταρίων (π.χ διακοπή της αλύσου ή ωτοσκλήρυνση), στην κοιλότητα του μέσου ους (π.χ συλλογή υγρού) ή στην ευσταχιανή σάλπιγγα (π.χ κατάρρους της ευσταχιανής ή όγκος του επιφάρρυγα που αποφράσει το στόμιο της).

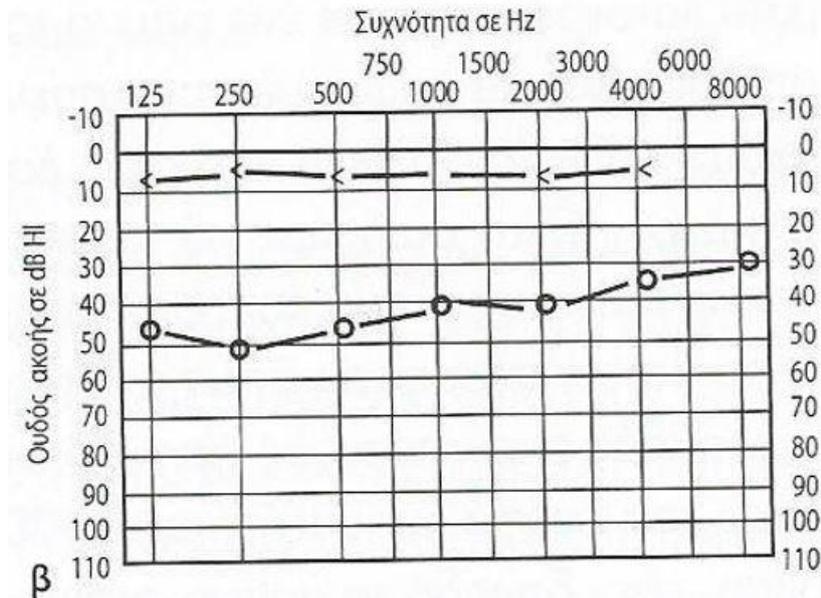
Η βαρηκοΐα αγωγιμότητας είναι συνήθως αναστρέψιμη (π.χ καθαρισμός αυτιού, φάρμακα,εγχείριση) και προκαλεί απώλεια ακοής ελαφρού έως μέτριου προς σοβαρού βαθμού, δηλαδή μέχρι και 60dB HL (Ζιάβρα Ν, Σκεύας Α, 2009). Οι πάσχοντες από αυτό το είδος βαρηκοΐας ακόμη και στην περίπτωση που δεν θεραπευτούν, μπορεί να έχουν μεγαλύτερο όφελος από τη χρησιμοποίηση ενός ακουστικού βαρηκοΐας, γιατί εκείνο που κυρίως χρειάζονται είναι η ενίσχυση του ήχου, δεδομένου ότι το νευροαισθητήριο σύστημα της ακοής τους είναι φυσιολογικό (Παπαφράγκου Κ, 1996).

Παθήσεις που προκαλούν βαρηκοΐα αγωγιμότητας είναι η εξωτερική ωτίτιδα, η περιχοντρίτιδα, η ατρησία, η διάτρηση τυμπανικής μεμβράνης, το εξωτερικό τραύμα (ανωμαλίες του έξω αυτιού), η οξεία μέση ωτίτιδα, η χρόνια μέση πυώδης ωτίτιδα, η εκκριτική ωτίτιδα, η ωτοσκλήρυνση, το χολοστεάτωμα.

Κατά την βαρηκοΐα τύπου αγωγιμότητας η καμπύλη της αγωγής διά των οστών είναι φυσιολογική, ενώ υπάρχει πτώση της καμπύλης της αγωγής του ήχου δια του αέρα από την οστέινη. Το μέγιστο της απομάκρυνσης των δύο καμπυλών συμβαίνει σε περίπτωση πλήρους διακοπής της αγωγής του ήχου και φθάνει έως 50 dB HL (Ζιάβρα Ν, Σκεύας Α, 2009).

Η βαρηκοΐα αγωγιμότητας σπάνια ξεπερνά τα 60 με 70 dB και αυτή η απώλεια μπορεί να βελτιωθεί με ακουστικά. Οι ήχοι στον πάσχοντα αυτί μπλοκάρονται όπως όταν καλύπτεται αυτό με το χέρι. Όταν όμως η ένταση του ήχου αυξηθεί και φτάσει στο έσω αυτί, το οποίο λειτουργεί φυσιολογικά, τότε η ακοή αποκαθίσταται φυσιολογικά. Η

απώλεια ακοής σε αυτή τη περίπτωση είναι ελαφριά ή μέτρια και ονομάζεται «ακουστική απώλεια επαφής» (Ζαφειράτου, Κουλιούμπα, 1994).



Εικόνα 11. Ακουόγραμμα βαρηκοΐα τύπου αγωγιμότητας ή αγωγής.

Η κλινική εικόνα στην βαρηκοΐα τύπου αγωγιμότητας περιλαμβάνει:

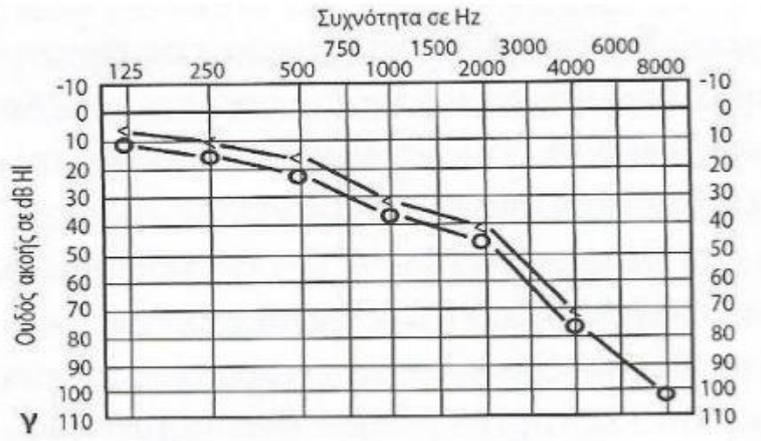
- Πόνος στο αυτί ή εκροή υγρού.
- Ερυθρότητα ή πρήξιμο του εξωτερικού τμήματος του αυτιού.
- Πίεση ή αίσθηση πληρότητας μέσα στο αυτί.
- Αμυδρή αντίληψη ομιλίας και άλλων ήχων.

2.3.2 Νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα ή βαρηκοΐα αντιλήψεως

Η απώλεια της ακοής μπορεί να οφείλεται είτε σε νευρολογική βλάβη, δηλαδή σε δυσλειτουργία του ακουστικού νεύρου η πορεία του οποίου ξεκινάει από τον κοχλία και καταλήγει στο εγκέφαλο είτε σε αισθητηριακή βλάβη του οργάνου της ακοής, δηλαδή σε βλάβη του οργάνου του Corti (αισθητηριακά τριχωτά κύτταρα) που βρίσκεται στον κοχλία. Με τη βοήθεια καινούργιων διαγνωστικών ακουολογικών μεθόδων , όπως η ηλεκτροκοχλιογραφία και τα προκλητά δυναμικά, αναμένεται στο μέλλον ότι θα μπορεί να διαπιστωθεί αν η βλάβη είναι αισθητηριακή ή νευρολογική. Μέχρι στιγμής η νευροαισθητήρια βαρηκοΐα δεν είναι ιάσιμη (Κυριαφίνης, 2005). Τα ακουστικά βαρηκοΐας δεν αποτελούν τη λύση σε αυτή την περίπτωση. Άλλα ουσιαστικά βοηθήματα όπως η χειλοανάγνωση, η νοηματική γλώσσα και γενικά η εκπαίδευση στη γλώσσα, είναι

απαραίτητα για άτομα με νευροαισθητήρια απώλεια ακοής (Ζαφειράτου, Κουλιούμπα, 1994).

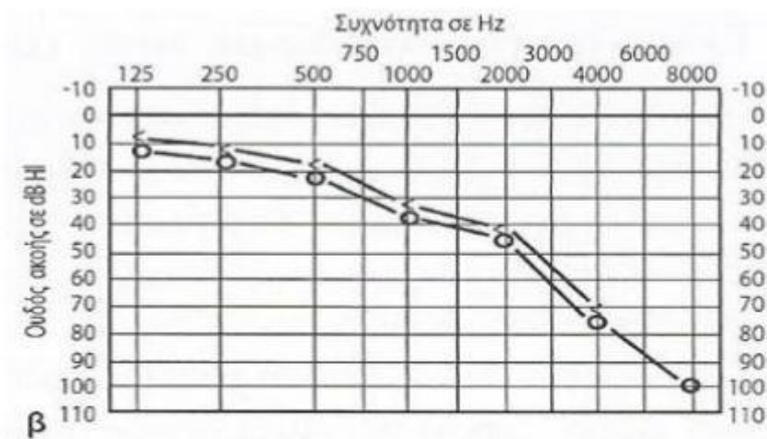
Στη βαρηκοΐα τύπου αντιλήψεως παρατηρείται η ίδια πτώση κάτω του φυσιολογικού και στις δύο καμπύλες (αέρια και οστέινη), όπου συμπίπτουν μεταξύ τους (Ζιάβρα Ν, Σκεύας Α, 2009).



Εικόνα 12. Ακουόγραμμα βαρηκοΐας τύπου αντιλήψεως ή νευροαισθητήρια .

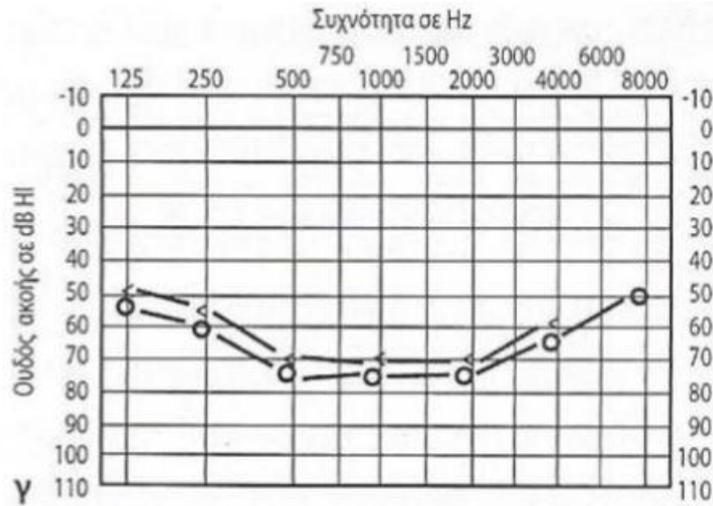
Οι βαρηκοΐες αντιλήψεως διακρίνονται σε 4 τύπους ανάλογα με το τμήμα του κοχλίου, στο οποίο εντοπίζεται η βλάβη και τη διαφορετική μορφή του ακουογράμματος (Σκεύας, Καστανιουδάκης, 1995):

- **Βασεοκοχλιακός τύπος:** παρατηρείται σε βλάβες στη βάση του κοχλίου και η βαρηκοΐα αφορά τις υψηλές συχνότητες. Τέτοιου τύπου βαρηκοΐα προκαλεί η πρεσβυακουσία.



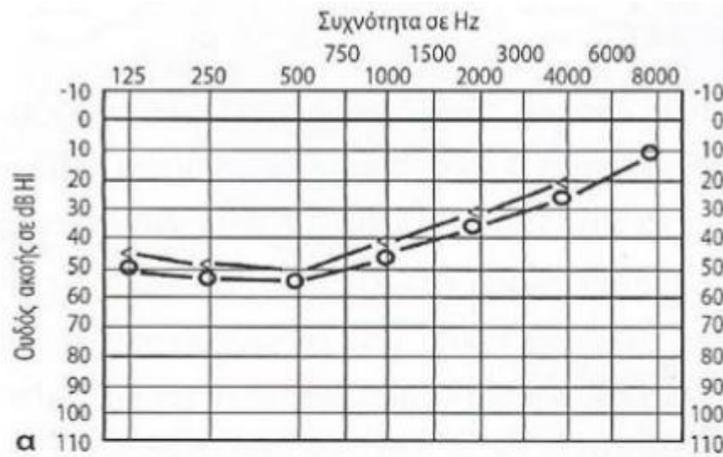
Εικόνα 13. Ακουόγραμμα βαρηκοΐας βασεοκοχλιακού τύπου.

- **Μεσοκοχλιακός τύπος:** παρατηρείται σε βλάβη της μεσότητας του κοχλίου και η βαρηκοΐα αντιλήψεως αφορά τις μεσαίες συχνότητες. Τέτοιου τύπου βαρηκοΐα εμφανίζει η νόσος Meniere.



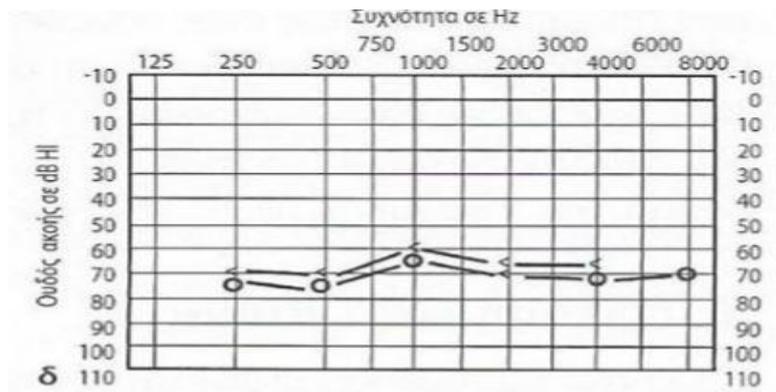
Εικόνα 14. Ακουόγραμμα βαρηκοΐας μεσοκοχλιακού τύπου

- **Κορυφοκοχλιακός τύπος:** παρατηρείται σε βλάβη της κορυφής του κοχλία και η βαρηκοΐα αντίληψης αφορά τις χαμηλές συχνότητες. Η νόσος Meniere προκαλεί τέτοιου τύπου βαρηκοΐα.



Εικόνα 15. Ακουόγραμμα βαρηκοΐας κορυφοκοχλιακού τύπου.

- **Πανκοχλιακός τύπος:** παρατηρείται σε βλάβη του κοχλία σε όλο το μήκος του και η βαρηκοΐα αντίληψης αφορά όλες σχεδόν τις συχνότητες (Ζιάβρα Ν, Σκευάς Α, 2009)



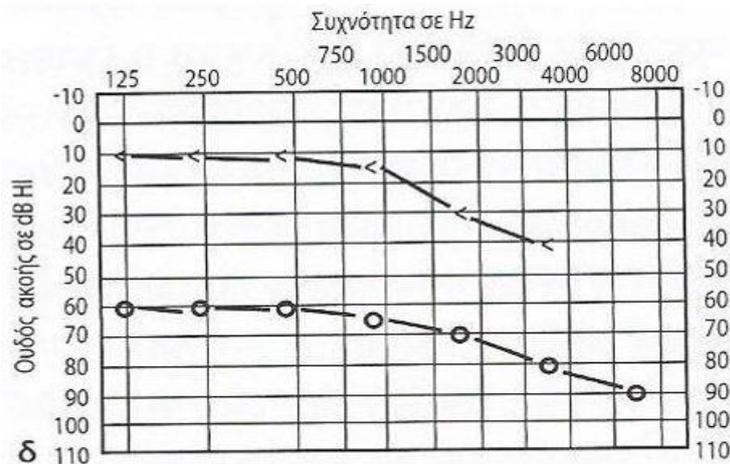
Εικόνα 16. Ακουόγραμμα βαρηκοΐας πανκοχλιακού τύπου.

Η κλινική εικόνα στη νευροαισθητήρια ή αντιλήψεως βαρηκοΐα περιλαμβάνει:

- Δυσκολία ακοής συγκεκριμένων τόνων (συνήθως υψηλών τόνων / συχνοτήτων).
- Αντίληψη της ομιλίας και άλλων ήχων με παραμόρφωση ή χωρίς ευκρίνεια.
- Δυσκολία στην κατανόηση της ομιλίας με παρουσία θορύβου.
- Άκουσμα ενός συνεχούς ή περιοδικού κουδουνίσματος ή βουίσματος.

2.3.3 Βαρηκοΐα μικτού τύπου

Βαρηκοΐα μικτού τύπου παρατηρείται σε συνδυασμένες παθήσεις του μέσου και έσω αυτιού, δηλαδή όταν συνυπάρχει βλάβη και στο σύστημα αγωγής του ήχου και στο σύστημα αντίληψης (Ζιάβρα Ν, Σκεύας Α, 2009). Η οστέινη και η αέρινη καμπύλη βρίσκονται κάτω του φυσιολογικού αλλά η αέρινη εμφανίζει μεγαλύτερου βαθμού πτώση από την οστέινη (Δανιηλίδης, 2002).



Εικόνα 17. Ακουόγραμμα βαρηκοΐας μικτού τύπου.

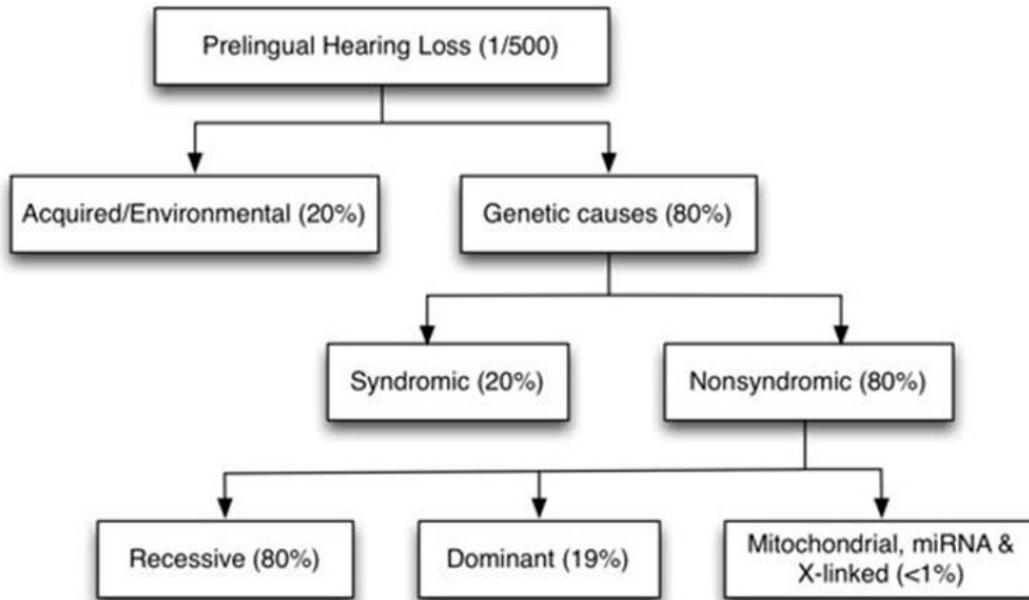
3. Επιδημιολογία της βαρηκοΐας

Η βαρηκοΐα είναι μία από τις πιο συχνές παθήσεις, με συχνότητα περίπου 1.9 στα 1.000 άτομα εκ γενετής. Στην ηλικία των τεσσάρων ετών ο αριθμός αυτός αυξάνει σε 2.7 στα 1.000 άτομα.

Η συγγενής βαρηκοΐα υπερβαίνει ακόμη και τα ποσοστά της τύφλωσης αποτελώντας έτσι την πιο συχνή πάθηση των αισθητηρίων οργάνων του ανθρώπου. Επιδρά σε όλους τους ανθρώπους ανεξαρτήτου ηλικίας και φύλου. Προσβάλλει περίπου 70 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως και απ'αυτούς το 50-60% αποδίδονται σε γενετικά αίτια. Τα ποσοστά περιστατικών που παρουσιάζουν πολύ μεγάλου βαθμού συγγενή νευροαισθητήρια βαρηκοΐα, σε παγκόσμιο επίπεδο, είναι υψηλά και φτάνουν τις 4 στις 10.000 γεννήσεις, (Charles D. Bluestone, et al, 2014), ενώ γενικώς τα ποσοστά της νευροαισθητήριας συγγενούς βαρηκοΐας είναι 1 στις 1000 γεννήσεις. Στις ΗΠΑ, η συγγενής βαρηκοΐα είναι τόσο συχνή που υπερβαίνει σε ποσοστά την Φαινυλκετονουρία και το σύνδρομο Down . Εκτιμάται ότι περίπου 8000 παιδιά γεννιούνται με μονόπλευρη ή ήπια-μεσαία αμφίπλευρη SNHL και άλλα 4000 κάθε χρόνο γεννιούνται με κάποια μορφή σοβαρής αμφοτερόπλευρης βαρηκοΐας (Iris Schrijver, 2004). Τα ποσοστά συγγενούς βαρηκοΐας, στις αναπτυσσόμενες χώρες, πιστεύεται ότι είναι πολύ μεγαλύτερα, λόγω της έλλειψης του Καθολικού Νεογνικού Ελέγχου Ακοής (ΚΝΕΑ). Οι επιπτώσεις της βαρηκοΐας στα παιδιά σε προσωπικό αλλά και σε κοινωνικό επίπεδο, όταν δεν λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα αντιμετώπισης, είναι καταστροφικές (Charles D. Bluestone, et al, 2014).

Στο υπόλοιπο 40-50% των περιστατικών, η αιτία οφείλεται σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως π.χ οι λοιμώξεις της κύησης από διάφορους ιούς και βακτήρια (STORCH: syphilis, toxoplasmosis, rubella, CMV and Herpes, σύφιλη, τοξοπλάσμωση, ερυθρά, κυτταρομεγαλοϊό και έρπητα), η ωτοτοξικότητα φαρμάκων και κυρίως των αμινογλυκοσιδών, η προωρότητα, ο νεογνικός τραυματισμός, η υπερχοληρεθρυναιμία, η περιγεννητική υποξεία, ο μηχανικός αερισμός στις μονάδες εντατικής θεραπείας νεογνών.

Όμως, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες ελατώνονται όλο και περισσότερο στη συνεισφορά ανάπτυξης της συγγενούς νευροαισθητήριας βαρηκοΐας , όσο η τεχνολογία προχωρά και οι συνθήκες διαβίωσης και ενημέρωσης του κοινού καλυτερεύουν, ενώ τα γενετικά αίτια με το πέρασμα του χρόνου καταλαμβάνουν όλο και περισσότερο ποσοστό στην αιτιολογία της συγγενούς νευροαισθητήριας βαρηκοΐας (Simon Angeli, et al, 2012).



Εικόνα 18. Ποσοστά και αιτίες συγγενούς προγλωσσικής βαρηκοΐας στις ανεπτυγμένες χώρες.

Από τα τέλη του προηγούμενου αιώνα, ο Καθολικός Νεογνικός Έλεγχος Ακοής (ΚΝΕΑ) είναι διαδεδομένος τόσο στις ΗΠΑ όσο και σε αρκετές χώρες Βορείου Ευρώπης. Μέσω αυτού είναι δυνατή η διάγνωση της βαρηκοΐας σε πρώιμο στάδιο και η αντιμετώπιση της καταστροφικής επίδρασής της σε εύλογο χρονικό διάστημα. Η υπολογιζόμενη συχνότητα μόνιμης αμφίπλευρης βαρηκοΐας, με βάση τα στατιστικά δεδομένα που έχουν προκύψει από τον ΚΝΕΑ, είναι 1,33/1000 γεννήσεις ζώντων νεογνών. Η επανάληψη του ΚΝΕΑ σε παιδιά του δημοτικού δείχνει αύξηση του ποσοστού αυτού που φθάνει τα 2,83 στα 1000 παιδιά και στη μετέπειτα εφηβεία τα 3,5 στα 1000 παιδιά. Η αύξηση αυτή των κρουσμάτων σε σχέση με την ηλικία συνδέεται με την επίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων αλλά κυρίως με γενετικούς παράγοντες που δεν έχουν εντοπιστεί και που επιδρούν στο μεταγλωσσικό αναπτυξιακό στάδιο. Για κάποια είδη βαρηκοΐας, όπως π.χ. το φάσμα των διαταραχών της κεντρικής ακουστικής επεξεργασίας, δε μπορεί να γίνει τελική διάγνωση στα νεογέννητα, καθώς σε αυτά δεν έχουν αναπτυχθεί ακόμη οι γλωσσικές τους ικανότητες (Anna M. H. Korver, et al, 2016). Οι πληροφορίες που έχουν καταγραφεί και που έχουν να κάνουν με την επικράτηση της μεταγλωσσικής βαρηκοΐας πολλές φορές είναι αντίθετα.

Στις χώρες που δεν εφαρμόζεται το πρόγραμμα καθολικού νεογνικού ελέγχου ακοής, τα ποσοστά εμφάνισης βαρηκοΐας ποικίλουν. Στις υποσαχάριες περιοχές της Αφρικής φτάνουν 19 στα 1000 νεογέννητα και 24 στα 1000 νεογέννητα στη Νότια Ασία. Η αξιοσημείωτη αυτή διαφορά ανάμεσα στην επίπτωση συγγενούς βαρηκοΐας στις

ανεπτυγμένες χώρες που εφαρμόζουν και στις αναπτυσσόμενες που δεν εφαρμόζουν ΚΝΕΑ, οφείλεται στην ανεπάρκεια κρατικής προληπτικής πολιτικής μέριμνας λόγω έλλειψης των κρατικών πόρων και στον αυξημένο ποσοστό εμφάνισης παραγόντων κινδύνου (Anna M. H. Korver, et al, 2016) όπως η έλλειψη καθολικού εμβολιασμού, οι λοιμώξεις από ιούς, η προσβολή από μηνιγγίτιδα ανεξαρτήτου αιτιολογίας, η έκθεση σε ωτοτοξικούς παράγοντες και η μεγάλη φτώχεια. Το 1/2 σχεδόν των περιπτώσεων της βαρηκοΐας είναι αποτρέψιμες, ενώ το 30% περίπου των παιδιών με βαρηκοΐα έχουν κάποια άλλη γνωστική δυσλειτουργία και είδος αναπηρίας (G.Paludetti, et al, 2012).

4. Αιτιοπαθογένεια της βαρηκοΐας

4.1. Κληρονομική βαρηκοΐα

Η κληρονομικότητα κατέχει μια ξεχωριστή θέση μέσα στη πληθώρα των αιτιών που ευθύνονται για την εγκατάσταση βαρηκοΐας. Στις αναπτυγμένες χώρες τουλάχιστον το 50% των περιπτώσεων της βαρηκοΐας οφείλονται σε γενετικά αίτια (Marazita, et al, 1993). Όσο βελτιώνονται οι συνθήκες της δημόσιας υγείας, τα ποσοστά αυτά αυξάνονται συνεχώς οδηγώντας έτσι σε μείωση των ποσοστών των περιπτώσεων βαρηκοΐας που οφείλονται σε μολύνσεις (Marazita, et al, 1993).

Ο ακριβής προσδιορισμός της κληρονομικής βαρηκοΐας είναι δύσκολος. Η κληρονομική βαρηκοΐα οφείλεται σε γενετικές ανωμαλίες για τις οποίες υπεύθυνα είναι:

- Γονιδιακές μεταλλάξεις προκαλούμενες από την επίδραση εξωγενών παραγόντων.
- Παθολογικά γονίδια.
- Συνδυασμός των παραπάνω: εξωγενών περιβαλλοντικών παραγόντων και παθολογικών γονιδίων.

Είναι δύσκολο να μαντέψει κάποιος σε ότι αφορά τη στασιμότητα ή την εξέλιξη της βαρηκοΐας. Αυτό για το οποίο μπορούμε να δώσουμε μια σχετική διαβεβαίωση είναι ότι δεν αναμένεται περαιτέρω επιβράδυνση της βαρηκοΐας στις περιπτώσεις που πρόκειται για συγγενή ανωμαλία (π.χ υποπλασία του κοχλίου). Όταν πρόκειται για διαγνωσμένη κληρονομική αιτία, τότε η γονιδιακή εντολή αφορά την ενεργοποίηση του εκφυλιστικού μηχανισμού στο ακουστικό όργανο, που είναι ταχύτερος στις όψιμες μορφές κληρονομικής βαρηκοΐας. Έτσι οι όψιμες μορφές ταχύτερα και οι πρώιμες εξελίσσονται βραδέως (Ηλιάδης, et al, 1993).

Παράδειγμα πολυγονιδιακής νόσου που παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια είναι η κώφωση που οφείλεται σε γενετικά αίτια. Ένα άλλο παράδειγμα αποτελεί και το γεγονός ότι κάθε άτομο που πάσχει από το σύνδρομο Waardenburg (WS) τύπου 1 δεν εκδηλώνει όλα τα χαρακτηριστικά όπως συνοφρυωμένα τόξα ή ετεροχρωμία της ίριδος. Η ύπαρξη αυτής της ποικιλίας στους γενετικούς τόπους που εμπλέκονται στην ασθένεια έχει προκαλέσει σύγχυση σε πολλές μελέτες της γενετικής της βαρηκοΐας, αφότου μπορεί σε ένα γονιδιακό τόπο να υφίστανται πολλαπλά αλληλόμορφα τα οποία να έχουν ως αποτέλεσμα να δίνουν πολλούς διαφορετικούς φαινοτύπους ενώ συγχρόνως μεταλλάξεις σε διαφορετικά γονίδια μπορεί να προκαλέσουν ίδια κλινική εικόνα. Η διγενής κληρονομικότητα αποτελεί ένα τρανταχτό παράδειγμα αυτής της πολυπλοκότητας όπου για

να υπάρχει ένας φαινότυπος, πχ κώφωση πρέπει να συνυπάρξουν δύο μεταλλάξεις σε αυτοσωμικά υπολειπόμενα γονίδια, πχ συνύπαρξη μετάλλαξης του GJB6 και GJB2 σε μη συνδρομική βαρηκοΐα (Vona Barbara, et al, 2015). Επίσης μπορεί ένας φαινότυπος να είναι διακριτικός και να μην εμφανίζεται στη συγκεκριμένη γενιά δίδοντας έτσι την εντύπωση ότι η νόσος έχει εξαλειφθεί. Η μετάλλαξη που φέρει τέτοια χαρακτηριστικά λέγεται ότι εξακολουθεί ατελή διεισδυτικότητα. (Charles D. Bluestone, et al, 2014).

Έχει παρατηρηθεί μεγάλη πρόοδος αναφορικά με την αναγνώριση των γονιδίων που εμπλέκονται στην εκδήλωση της νόσου, παρ'όλο τις δυσκολίες που αντιμετωπίζουν οι επιστήμονες στην έρευνα της γενετικής αιτιολογίας της βαρηκοΐας. Και η μοριακή προσέγγιση της γενετικής επιδημιολογίας της βαρηκοΐας έχει συμβάλλει επίσης στο να εντοπιστούν τα αλληλόμορφα που ευθύνονται για τη βαρηκοΐα, ενώ η συχνότητα και το είδος εμφάνισης των αλληλομόρφων μεταβάλλονται από πληθυσμό σε πληθυσμό και από περιοχή σε περιοχή (Simon Angeli, et al, 2012).

Η κληρονομική μορφή βαρηκοΐας παρουσιάζει μεγάλο εύρος βαρύτητας, από ήπια έως πολύ σοβαρού βαθμού βαρηκοΐα. Συνήθως οι συνδεδεμένες με το X και οι αυτοσωμικά υπολειπόμενες έχουν την τάση να εμφανίζουν μεγαλύτερη σοβαρότητα δηλαδή πολύ μεγάλου βαθμού νευροαισθητήρια βαρηκοΐα προγλωσσικού τύπου (οι βαρηκοΐες του X χρωμοσώματος μπορεί να εμπεριέχουν και βαρηκοΐα αγωγιμότητας ή μικτού τύπου) απ'ότι αυτές που κληρονομούνται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο που συνήθως εμφανίζονται μεταγλωσσικά και με μικρότερο σοβαρού βαθμού φαινότυπο. Οι μορφές αυτοσωματικής υπολειπόμενης βαρηκοΐας οφείλονται σχεδόν αποκλειστικά σε βλάβες του κοχλίου (νευροαισθητήρια βαρηκοΐα) και συνήθως είναι οι πιο σοβαρές,, σε αντίθεση με τις συνδρομικές μορφές βαρηκοΐας στις οποίες η απώλεια ακοής οφείλεται σε δομικές βλάβες του εξωτερικού ή μεσαίου τμήματος του αυτιού ή σε συνδυασμό δομικών βλαβών του αυτιού συγχρόνως με βλάβες του κοχλίου (Petit, 1996). Οι μορφές βαρηκοΐας που οφείλονται σε γενετικά αίτια μπορεί να έχουν σταδιακή εξέλιξη, και σε σχέση με το χρόνο εμφάνισης τους μπορεί να παρουσιαστούν σε νεογνική ηλικία, μέχρι και στην παιδική ηλικία. Οι προοδευτικές μορφές βαρηκοΐας δυσκολεύουν ένα μεγάλο ποσοστό του ανθρώπινου πληθυσμού (Simon Angeli, et al, 2012).

Η γενετική της βαρηκοΐας διαχωρίζεται σε μη συνδρομικές μορφές και σε συνδρομικές μορφές, στις οποίες η απώλεια ακοής συνδέεται με έναν αριθμό άλλων διαταραχών.

4.1.1. Συνδρομική βαρηκοΐα

Οι συνδρομικές μορφές της βαρηκοΐας υπολογίζεται ότι αποτελούν το 30% των περιπτώσεων με γενετική αιτιολογία και σχετίζονται με συγκεκριμένα κλινικά χαρακτηριστικά. Περίπου 400 σύνδρομα με βαρηκοΐα έχουν περιγραφεί (Gorlin, et al, 1995) και για τα 30 περίπου από αυτά έχει προσδιορισθεί το γενετικό αίτιο της βαρηκοΐας (Petit, 1996) (Resendes, et al, 2001). Σε κάποια από τα σύνδρομα η βαρηκοΐα εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια και αυτό οφείλεται σε πολλαπλά αλληλόμορφα. Αυτό σημαίνει ότι τα αλληλόμορφα υπεύθυνα για αυτή την ασθένεια είναι πολλά αν και η ασθένεια είναι μονογονιδιακή. Για την εύρεση του γονιδιακού τόπου στον οποίο οφείλεται η βαρηκοΐα που εμφανίζει κάποιος ασθενής, πρέπει να εξεταστούν πρώτα τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου αυτού για μια πιο στοχευμένη ανίχνευση (Simon Angeli, et al, 2012).

4.1.1.1. Αυτοσωμικά επικρατής συνδρομική βαρηκοΐα

4.1.1.1.1. Σύνδρομο Waardenburg

Το σύνδρομο Waardenburg που ανακαλύφθηκε το 1951 από τον Petrus J. Waardenburg εμφανίζει μια συχνότητα 1/4.000 γεννήσεις και είναι η πιο συχνή μορφή συνδρομικής βαρηκοΐας. Διακρίνεται σε 4 τύπους:

Ο **τύπος I** χαρακτηρίζεται από νευροαισθητήριο βαρηκοΐα, λευκή απόχρωση μαλλιών, κηλίδες στην ίριδα, συνένωση φρυδιών στη μέση γραμμή και υπερτελορισμό ένα φαινόμενο αυτό γνωστό ως dystopia canthorum που έχει να κάνει με ανώμαλο σχηματισμό των βλεφάρων που βρίσκονται περιμετρικά του οφθαλμού. Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου κυμαίνεται 1:10.000-20.000. Μετάλλαξη στο γονίδιο PAX3 που κωδικοποιεί έναν μεταγραφικό παράγοντα είναι η γενετική αιτία του συνδρόμου αυτού.

Ο **τύπος II** διαφέρει από τον I διότι δεν εμφανίζει υπερτελορισμό. Το 15% των περιπτώσεων του τύπου II οφείλεται σε μεταλλάξεις ενός γονιδίου MITF που παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των μελανοκυττάρων. Επιπλέον, και μεταλλάξεις του γονιδίου SNAI2 που κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που σχηματίζει δακτύλους ψευδαργύρου σε κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας, προκαλούν το σύνδρομο τύπου II.

Ο **τύπος III** που ονομάζεται Klein-Waardenburg παρουσιάζει τον ίδιο φαινότυπο με το σύνδρομο τύπου I με επιπρόσθετα την υποπλασία των άνω άκρων. Το υπεύθυνο γονίδιο που προκαλεί τη νόσο είναι και εδώ το PAX3. Η πρωτεΐνη του PAX 3 αποτελεί μεταγραφικό

παράγοντα που ανήκει στην οικογένεια των ανθρώπινων ραχ πρωτεϊνών, οι περισσότερες των οποίων έχουν μία περιοχή 128 αμινοξέων. Πάνω από 50 διαφορετικές μεταλλάξεις έχουν καταγραφεί στο συγκεκριμένο γονίδιο από τις οποίες προκαλούνται τα σύνδρομα τύπου 1 και 3. Οι μεταλλάξεις αυτές μπορεί να είναι ελλείψεις, nonsense ,splice-site, ακόμα όμως και πλήρης έλλειψη του γονιδίου (Read Andrew P, Newton Valerie E, 1997).

Υπάρχει επίσης και ένας **τύπος IV** γνωστός ως σύνδρομο Waardenburg-Shah στο οποίο εμφανίζεται επιπλέον και η νόσος Hirschsprung. Δεν κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο σε αντίθεση με τους άλλους τύπους. Στην αιτιοπαθογένεια του συγκεκριμένου συνδρόμου εμπλέκονται τρία γονίδια: η ενδοθηλίνη 3 (EDN3), ο υποδοχέας Β της ενδοθηλίνης (EDNRB) και το SOX10.



Η βαρηκοΐα στο σύνδρομο αυτό εμφανίζει ποικιλομορφία από οικογένεια σε οικογένεια, αλλά και ανάμεσα στα άτομα της ίδιας οικογένειας. Ο τύπος I εμφανίζει συγγενή βαρηκοΐα σε ποσοστό 36-66%, ενώ στον τύπο II αυτό το ποσοστό φτάνει 57-85%. Πιθανότατα το άτομο να παρουσιάζει δυσχρωμία σε πάνω από 1 σημείο και η βαρηκοΐα να είναι σοβαρού βαθμού, αμφοτερόπλευρη, αλλά σταθερή στο χρόνο. Στα ακοογράμματα συνήθως η πτώση ακοής αφορά τις χαμηλές συχνότητες. (Charles D. Bluestone, et al, 2014)

MOLECULAR CLASSIFICATION OF WAARDENBURG SYNDROME

Type	Locus	Gene (OMIM)	Genomic Location	Inheritance	Key Reference (Pubmed)
Type I	WS1	PAX3	2q36.1	Autosomal Dominant	Bondurand et al., 1999
Type II	WS2A	MITF	3p13	Autosomal Dominant	Tassabehji et al., 1994
Type II	WS2B	-	1p21-p13.3	Autosomal Dominant	Hughes et al., 1994
Type II	WS2C	-	8p23	Autosomal Dominant	Selicorni et al., 2002
Type II	WS2D	SNAI2	8q11	Autosomal Recessive	Sánchez-Martin et al., 2002
Type II	WS2E	SOX10	22q13.1	Autosomal Dominant	Bondurand et al., 2007
Type III	WS3	PAX3	2q36.1	Autosomal Dominant or Recessive	Zlotogora et al., 1995
Type IV	WS4A	EDNRB	13q22.3	Autosomal Dominant or Recessive	Attié et al., 1995
Type IV	WS4B	EDN3	20q13.32	Autosomal Dominant or Recessive	Edery et al., 1996
Type IV	WS4C	SOX10	22q13.1	Autosomal Dominant	Pingault et al., 1998

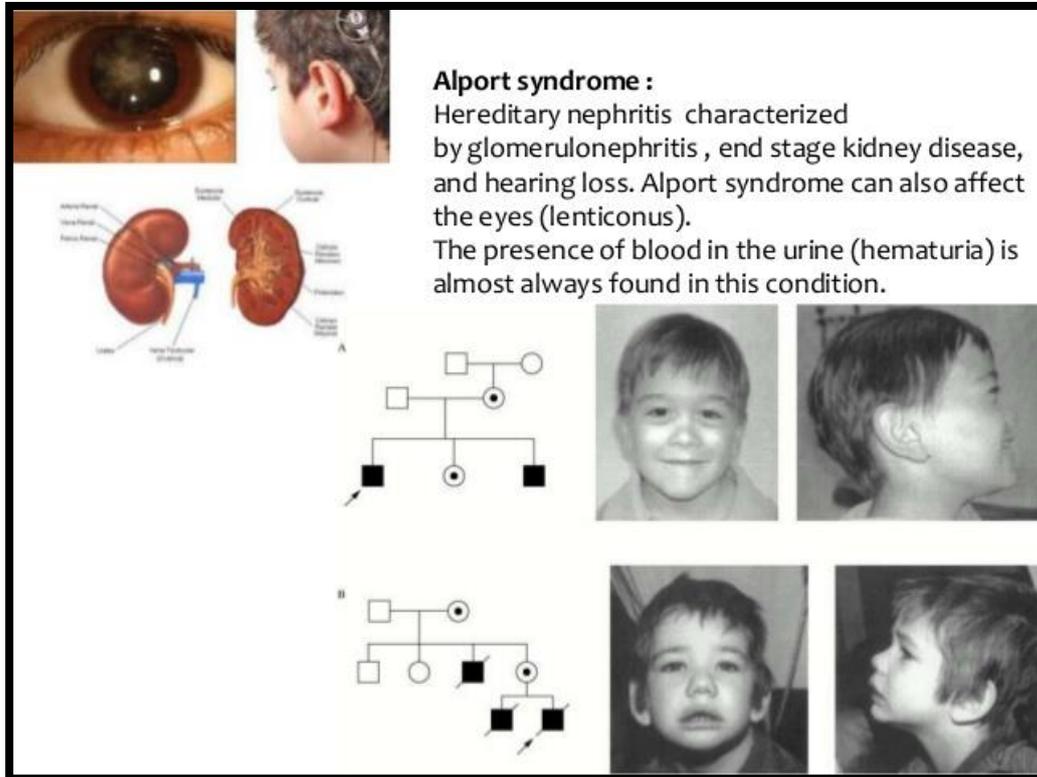
4.1.1.1.2. Σύνδρομο Alport

Πρόκειται για νόσος του κολλαγόνου τύπου IV με χαρακτηριστικά συμπτώματα: σπειραματονεφρίτιδα με αιματουρία, βαρηκοΐα και διαταραχές όρασης. Πρόλο που στο 80% των περιπτώσεων το πρότυπο κληρονομικότητας ακολουθεί συνδεδεμένη με το X κληρονομικότητα, μπορεί να κληρονομείται και με αυτοσωμικά επικρατή ή υπολειπόμενο χαρακτήρα. Στις ΗΠΑ η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου είναι 1:5000. Τα κριτήρια διάγνωσης είναι κυρίως τα ακόλουθα:

- 1) οικογενειακό ιστορικό αιματουρίας με ή χωρίς εμφάνιση χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας.
- 2) ιστολογικές αλλοιώσεις στη βασική μεμβράνη των σπειραμάτων των νεφρών.

3) προοδευτική νευροαισθητήριος βαρηκοΐα στις υψηλές συχνότητες που είναι συνήθως προοδευτική στην παιδική ηλικία.

4) κάκωση οφθαλμού.



Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο COL4A5H είναι η αιτία εκδήλωσης του συνδρόμου Alport που είναι συνδεδεμένο με το X τύπο κληρονόμησης. Το κολλαγόνο τύπου IV αποτελεί το κύριο συστατικό των βασικών μεμβρανών του οφθαλμού, των νεφρών και του έσω ωτός και είναι αποτέλεσμα του τριμερισμού διαφόρων συνδυασμών των 6 μορίων τύπου IV κολλαγόνου. Έλλειψη της πρωτεΐνης αυτής έχει ως αποτέλεσμα την ολική ή την μερική ελάτωση του τριμερισμού του συμπλόκου 3-4-5 στις βασικές μεμβράνες των ανώτερων ανατομικών δομών. Έχουν ανιχνευθεί περισσότερες από 300 διαφορετικές μεταλλάξεις, από αυτές το 9,5-18% εμφανίζονται ως νέες μεταλλάξεις (Charles D. Bluestone, et al, 2014).

Όπως είναι αναμενόμενο, ο φαινότυπος του συνδρόμου παρουσιάζεται πιο συχνά σε αρσενικά άτομα, λόγω του τύπου κληρονόμησης. Το πιο χαρακτηριστικό σύμπτωμα της νόσου είναι η αιματουρία και όλα τα άτομα καταλήγουν στο τέλος σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Η μόνη διαφορά μεταξύ των ασθενών αυτών είναι ο χρόνος που θα μεσολαβήσει μέχρι η νόσος να φθάσει σε τελικό στάδιο (Charles D. Bluestone, et al, 2014).

Alport Syndrome

Gene (OMIM)	Genomic Location	Inheritance	Key Reference (Pubmed)
COL4A3	2q36.3	Autosomal Recessive	Mochizuki et al., 1994
COL4A4	2q36.3	Autosomal Recessive	Mochizuki et al., 1994
COL4A5	Xq22.3	X-linked Recessive	Barker et al., 1990

4.1.1.1.3. Σύνδρομο Stickler

Ο Dr. Gunner Stickler Το 1965 μελέτησε και συγκέντρωσε δεδομένα για τις κλινικές εκδηλώσεις μιας οικογένειας για 5 ολόκληρες γενιές, τα μέλη της οποίας παρουσίαζαν συμπτώματα που σε κατεύθυναν σε σύνδρομο, όπως βαρηκοΐα, σχιστία και μυωπία (Charles D. Bluestone, et al, 2014). Το σύνδρομο αυτό αποτελεί κληρονομούμενη διαταραχή του συνδετικού ιστού με σκελετικές και οφθαλμικές ανωμαλίες, ενώ παρουσιάζει και μορφολογικές διαταραχές του προσώπου.

Η νόσος αυτή, με συχνότητα εμφάνισης 1:10.000, γνωστή και σαν σύνδρομο Stickler (SS), οφείλεται σε μεταλλάξεις που έχουν λάβει χώρα στα γονίδια: COL2A1 για το σύνδρομο Stickler τύπου I, COL11A2 για το σύνδρομο Stickler τύπου II και CO11A1 για το σύνδρομο Stickler τύπου III, γονίδια τα οποία κωδικοποιούν πρωτεΐνες για τη σύνθεση του κολλαγόνου τύπου II και IX.

Τα βασικά συμπτώματα του συνδρόμου που θέτουν τη διάγνωση είναι: η υποπλασία της μέσης γραμμής του προσώπου, η συγγενής μυωπία που είναι σταθερά υψηλή, η βλάβη στο υαλωδές σώμα, η παιδική αρθροπάθεια σε πρώιμη φάση. Μεγάλη ετερογένεια παρουσιάζουν η φαινοτυπική έκφραση και η γονοτυπική αιτιολογία (Ψώνη Σ, et al, 2007).



Stickler Syndrome

Locus	Gene (OMIM)	Genomic Location	Inheritance	Key Reference (Pubmed)
STL1	COL2A1	12q13.11	Autosomal Dominant	Ahmad et al., 1991
STL2	COL11A1	1p21	Autosomal Dominant	Richards et al., 1996
STL3	COL11A2	6p21.32	Autosomal Recessive/Dominant	Vikkula et al., 1995
STL4	COL9A1	6q13	Autosomal Recessive	Van Camp et al., 2006
STL5	COL9A2	1p34.2	Autosomal Recessive	Baker et al., 2011

Ο τύπος SS I έχει χαρακτηριστικό την εμφάνιση μεμβρανώδους υαλώδους σώματος στον οφθαλμό και οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου COL2A1. Ο τύπος II παρουσιάζει μοναδικότητα: δεν διαπιστώνεται η ύπαρξη της μεμβράνης στο υαλώδες σώμα, επειδή το γονίδιο δεν εκφράζεται σε αυτόν τον ιστό και οφείλεται σε μεταλλάξεις τύπου missense ή ελλείψεις στο γονίδιο COL11A1. Ο τύπος SS III οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο COL11A2. Το υαλώδες σώμα σε αυτό τον τύπο παρουσιάζει ασυνήθιστα παχιές ίνες που μπορούν να εντοπιστούν σε οφθαλμολογική εξέταση.

Η βαρηκοΐα στο σύνδρομο Stickler μπορεί να είναι κάθε είδους: νευροαισθητήρια, αγωγιμότητας ή μικτή. Όταν η βαρηκοΐα είναι αγωγιμότητας, η διαταραχή σχετίζεται με την σχιστία στον ουρανίσκο. Η νευροαισθητήρια βαρηκοΐα είναι πιο συχνή σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας και η παθολογία της δεν έχει ακόμα πλήρως διευκρινιστεί. Πιθανότατα να υπάρχουν ανωμαλίες στο κολλαγόνο του έσω ωτός ή αλλαγή στο χρωματιστό επιθήλιο του έσω ωτός. Ο τύπος III εμφανίζει βαρηκοΐα μετρίου προς σοβαρού βαθμού, ο τύπος I μπορεί να έχει φυσιολογική ακοή ή μόνο ήπιου βαθμού βαρηκοΐα, ενώ ο τύπος II βρίσκεται κάπου ενδιάμεσα (Charles D. Bluestone, et al, 2014) (Simon Angeli, et al, 2012).

4.1.1.1.4. Σύνδρομο Treacher Collins

Τα άτομα με το σύνδρομο αυτό εκδηλώνουν ανωμαλίες στο πρόσωπο και το κρανίο. Επίσης ο φαινότυπος του συνδρόμου αυτού περιλαμβάνει και ανώμαλη ανάπτυξη της άνω και κάτω γνάθου όπως υποπλασία ζυγωματικών (αντιμογγολοειδές προσωπίο), μικρωτία αμφοτερόπλευρα, μικρογναθισμό, δυσμορφίες στον οφθαλμό όπως κολόβωμα της ίριδας, ατρησία οισοφάγου. Μπορεί να εμφανίσει βαρηκοΐα μικτού τύπου ή καθαρά

νευροαισθητηρίου τύπου, ή μπορεί να είναι αγωγιμότητας σε ποσοστό 30% (Charles D. Bluestone, et al, 2014). Τα άτομα που διαγιγνώσκονται με αυτό το σύνδρομο συχνά υποβάλλονται σε πολλές χειρουργικές επεμβάσεις αποκατάστασης που σπάνια διορθώνουν την ανωμαλία αυτή στο μέγιστο. Το TCOF1, που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη treacle, είναι το γονίδιο που ευθύνεται για την ανάπτυξη του συνδρόμου αυτού (Trainor Paul A, et al, 2009).



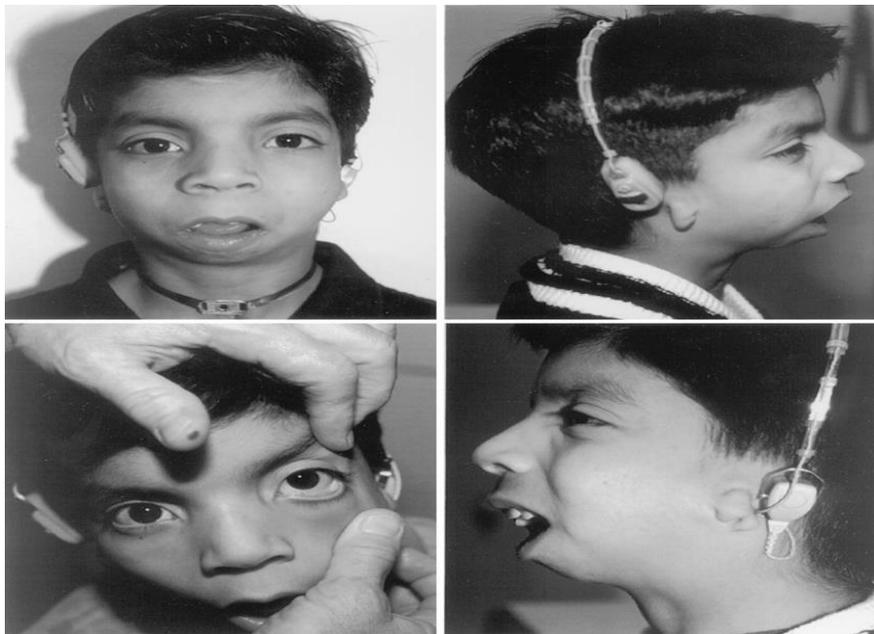
Treacher Collins Syndrome

Locus	Gene (OMIM)	Genomic Location	Inheritance	Key Reference (Pubmed)
TCOF1	TCOF1	5q32-q33.1	Autosomal Dominant	Dixon et al., 1996
TCOF2	POLR1D	13q12.2	Autosomal Dominant	Dauwerse et al., 2010
TCOF3	POLR1C	6p21.1	Autosomal Recessive	Dauwerse et al., 2010

4.1.1.1.5. Σύνδρομο Branchio-Oto-Renal (BOR)

Ο Melnick περιέγραψε το σύνδρομο αυτό το 1975 σαν μια ταυτόχρονη εμφάνιση ανωμαλιών στα ώτα και στους νεφρούς με συνύπαρξη βραγχιακών κύστεων. Η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου αυτού είναι περίπου 1/40.000 νεογέννητα και ευθύνεται για το 2% των νεογέννητων με πολύ σοβαρού βαθμού βαρηκοΐα-κώφωση. Το έξω ούς παρουσιάζει ανωμαλίες όπως στένωση του έξω ακουστικού πόρου, μικρωτία, δυσμορφίες. Το έσω ούς εμφανίζει δυσπλασία του κοχλίου ενώ δυσμορφίες, όπως δυσμορφία των οσταρίων ή συνένωσή τους, εμφανίζει επίσης και το μέσο ούς. Οι ασθενείς με σύνδρομο BOR μπορεί να έχουν υποπλασία ημικυκλίων σωλήνων ή διευρυμένο αγωγό της αίθουσας και του κοχλίου.

Το πιο χαρακτηριστικό και συχνό γνώρισμα του συνδρόμου είναι η βαρηκοΐα που την εμφανίζουν το 90% περίπου των προσβεβλημένων ατόμων. Μπορεί να είναι βαρηκοΐα νευροαισθητήριος ή αγωγιμότητας ή και μικτού τύπου στο 50%. Το 25 % έχει προοδευτική ανάπτυξη της βαρηκοΐας, ενώ το 33% εμφανίζει σοβαρού βαθμού βαρηκοΐα. Βραγχιακές κύστεις και συρίγγια εκδηλώνονται στο 25% των ατόμων, ενώ μπορεί να υπάρχουν και άλλα δευτερεύοντα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά όπως πχ ανώμαλη ανάπτυξη της κάτω γνάθου.



Ο EYA1 είναι ένα από τα υπεύθυνα γονίδια για την εκδήλωση της νόσου. Αποτελεί ομόλογο γονίδιο της *Drosophila* για την απουσία οφθαλμών. Το γονίδιο αυτό αποτελείται

από 16 εξώνια που κωδικοποιούν μια πρωτεΐνη 559 αμινοξέων. Το 1/4 των ατόμων με σύνδρομο BOR εμφανίζει μεταλλάξεις στο παραπάνω γονίδιο. Άλλα δύο γονίδια που σχετίζονται με την εμφάνιση BOR και που ανακαλύφθηκαν σχετικά πρόσφατα είναι το SIX1 και SIX5. Τα γονίδια αυτά σχετίζονται με τη λειτουργία των γονιδίων EYA και PAX στη ρύθμιση της οργανογένεσης.

Branchio-Oto-Renal Syndrome

Locus	Gene (OMIM)	Genomic Location	Inheritance	Key Reference (Pubmed)
BOR1	EYA1	8q13.3	Autosomal Dominant	Abdelhak et al., 1997
BOR2	SIX5	19q13.32	Autosomal Dominant	Hoskins et al., 2007
	Unknown	1q31	Autosomal Dominant	Kumar et al., 2000
BOR3	SIX1	14q23.1	Autosomal Dominant	Ruf et al., 2003

4.1.1.1.6. Νευροϊνωμάτωση

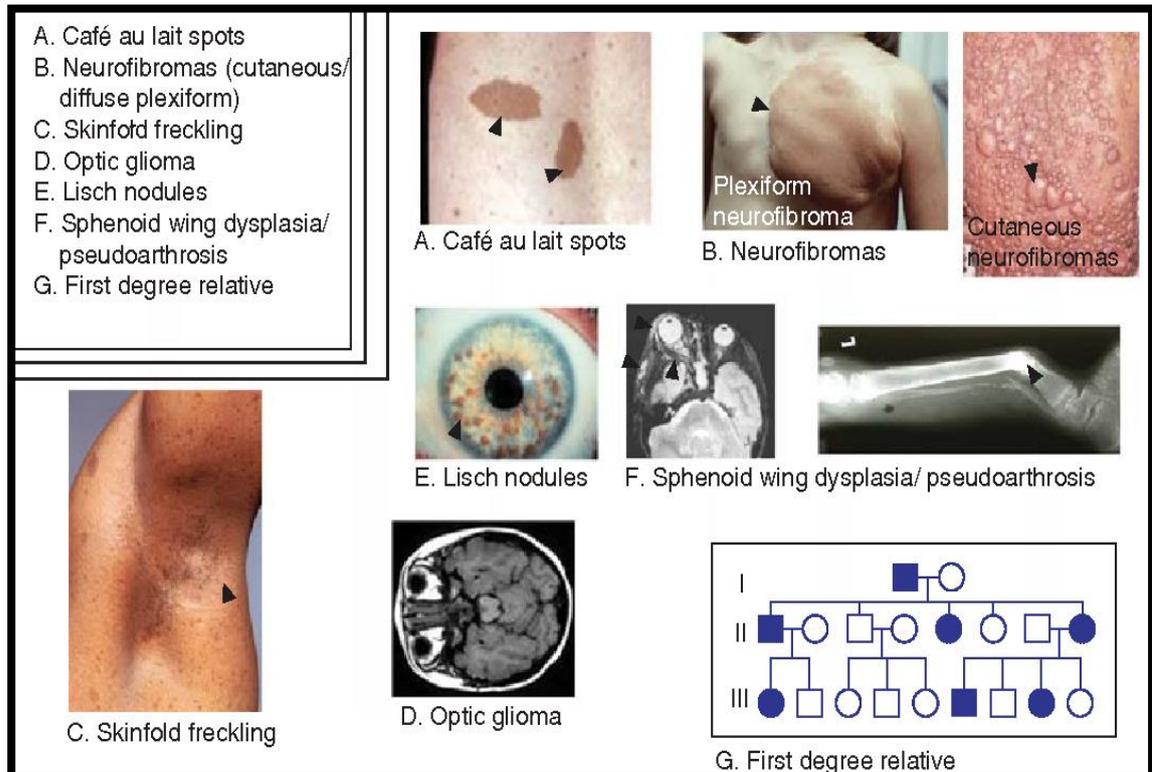
Οι Νευροϊνωματώσεις τύπου 1 και 2 είναι γενετικά νευροδερματικά νοσήματα που κληρονομούνται με αυτοσωματικό επικρατητικό τρόπο. Η Σβαννωμάτωση θεωρείται η τρίτη και πιο σπάνια μορφή Νευροϊνωμάτωσης. Τα τρία νοσήματα διαφέρουν ως προς τα κλινικά χαρακτηριστικά και την γενετική αιτία.

Η Νευροϊνωμάτωση **Τύπου 1** (NF1), ή αλλιώς Νόσος Recklinghausen, έχει συχνότητα εμφάνισης παγκοσμίως 1 στις 2.500 με 3.000 γεννήσεις. Η νόσος οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου NF1. Το γονίδιο NF1 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17 και παράγει μια πρωτεΐνη που ονομάζεται νευροφιμπρομίνη (neurofibromin) ή νευροϊνωμίνη, μια κυτταροπλασματική πρωτεΐνη που εκφράζεται κυρίως στους νευρώνες, στα κύτταρα Schwann, στα λευκοκύτταρα και στα ολιγοδενδροκύτταρα. Πρόκειται για πρωτεΐνη με ογκοκατασταλτική δράση που ρυθμίζει αρκετές ενδοκυττάρειες διαδικασίες, όπως τα μοριακά μονοπάτια RAS-cyclicAMP, της αδενυλικής κυκλάσης, ERK/MAP κινασών, καθώς επίσης και διεργασίες που αφορούν την ρύθμιση της κυτταρικής ανάπτυξης και την

συγκρότηση του κυτταροσκελετού. Μία μετάλλαξη του γονιδίου NF1 προκαλεί απώλεια αυτής της πρωτεΐνης, με αποτέλεσμα τα κύτταρα να αναπτύσσονται γρήγορα. Η NF1 είναι μια πολυσυστηματική διαταραχή, με κύρια κλινικά χαρακτηριστικά τις καφεγαλακτόχρες κηλίδες στο δέρμα και τα καλοήθη νευρινώματα.

Τα κριτήρια που θέτουν τη διάγνωση της νευρινωμάτωσης τύπου 1 (απαιτούνται τουλάχιστον 2) είναι:

- Καφεγαλακτόχρες κηλίδες δέρματος
(6 τουλάχιστον , >5mm στα παιδιά, >15mm στους ενήλικες)
- Φακίδες σους βουβώνες ή στις μασχάλες
- Γλοιώμα του οπτικού νεύρου
- Μαλακά ογκίδια πάνω ή κάτω από το δέρμα - Νευρινώματα (2 τουλάχιστον)
- Μικρά ογκίδια στην ίριδα του οφθαλμού - Οζίδια Lisch (2 τουλάχιστον)
- Οστικές βλάβες - παραμορφώσεις (δυσπλασία σφηνοειδούς, ψευδάρθρωση κλπ)
- Μαθησιακές δυσκολίες και διαταραχές
- Μικρό ανάστημα, Ασυνήθιστα μεγάλο μέγεθος κεφαλιού
- Πάσχων συγγενής 1ου βαθμού



Η Νευροϊνωμάτωση Τύπου 1 μπορεί να είναι κληρονομική ή στο 50% των περιπτώσεων να εμφανιστεί στον ασθενή χωρίς οικογενειακό ιστορικό (de novo). Ένα παιδί που κληρονομεί τη μετάλλαξη θα εκδηλώσει τη νόσο, η νόσος δηλαδή, έχει πλήρη διεισδυτικότητα. Σε σχέση με τον γονέα που επίσης νοσεί, η κλινική εικόνα όμως μπορεί να διαφέρει. Πάνω από 500 διαφορετικές μεταλλάξεις έχουν εντοπιστεί στο γονίδιο NF1, η καθμία σε πολύ μικρό ποσοστό ασθενών. Οι μεταλλάξεις μπορεί να είναι μεταλλάξεις ματίσματος, νουκλεοτιδικές αντικαταστάσεις, προσθήκες ή ελλείψεις, ενώ μπορεί να υπάρχει ακόμα και έλλειμμα ολόκληρου του γονιδίου.

Η Νευροϊνωμάτωση **Τύπου 2** (NF2) είναι ένα αυτοσωματικό επικρατητικό νόσημα, με συχνότητα εμφάνισης περίπου 1 στα 30.000 άτομα. Το κυριότερο κλινικό χαρακτηριστικό είναι η ανάπτυξη όγκων του νευρικού συστήματος (αιθουσιαία σβαννώματα, μηνιγγιώματα, επενδυμάτα, αστροκυττώματα, νευρινώματα). Η Νευροϊνωμάτωση Τύπου 2 οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου NF2. Το γονίδιο NF2 που παράγει μια πρωτεΐνη που ονομάζεται μερλίνη (merlin) βρίσκεται στο χρωμόσωμα 22. Η μετάλλαξη του γονιδίου NF2 προκαλεί απώλεια της μερλίνης που έχει ως συνέπεια την ανεξέλεγκτη κυτταρική ανάπτυξη. Περισσότερο από το 50% των ασθενών κληρονομούν μια μετάλλαξη από έναν γονέα που επίσης νοσεί, ενώ σε άλλες περιπτώσεις μπορεί η μετάλλαξη να εμφανιστεί σε άτομο χωρίς θετικό οικογενειακό ιστορικό για το νόσημα (de novo).

Τα διαγνωστικά κριτήρια της νευρινωμάτωσης τύπου 2 είναι:

1. Αμφοτερόπλευρα ακουστικά νευρινώματα ή
2. Ακουστικό νευρίνωμα και πάσχων συγγενής 1ου βαθμού ή
3. Πάσχων συγγενής 1ου βαθμού και 2 από τα ακόλουθα: μηνιγγίωμα, νευρίνωμα, γλοίωμα, σβάννωμα, καταρράκτης.

Σε ηλικία περίπου 20 ετών εκδηλώνονται τα πρώτα συμπτώματα της νόσου που προκύπτουν από το σχηματισμό αιθουσαίων σβαννωμάτων (ακουστικών νευρινωμάτων) και στα δύο αυτιά, πράγμα που επηρεάζει τις πληροφορίες ήχου και ισορροπίας:

- Προοδευτική απώλεια ακοής έως κώφωση
- Εμβοές ωτών
- Διαταραχές ισορροπίας
- Πτώση προσώπου
- Αιμωδίες και αδυναμία στα άνω και κάτω άκρα
- Άλγος
- Διαταραχές όρασης

Η Σβαννωμάτωση θεωρείται η τρίτη και πιο σπάνια μορφή Νευροϊνωμάτωσης. Χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη πολλαπλών σβαννωμάτων, παρόμοια με τους ασθενείς με Νευροϊνωμάτωση Τύπου 2, αλλά χωρίς αμφίπλευρα αιθουσιαία σβαννώματα, και επενδυμάτα. Μεταλλάξεις στα γονίδια SMARCB1 και LZTR1 που βρίσκονται στο χρωμόσωμα 22 εμπλέκονται στην εμφάνιση της νόσου. Λιγότερο από το 20% των ασθενών με Σβαννωμάτωση έχουν έναν γονέα που επίσης νοσεί. Άλλοι ασθενείς εμφανίζουν μια μετάλλαξη de novo, χωρίς να έχουν, δηλαδή, γονέα που να νοσεί.

4.1.1.1.7. Σύνδρομο Goldenhar

Το σύνδρομο Goldenhar αποτελεί σπάνια κληρονομική νόσος στην οποία παρατηρείται ημιπροσωπική μικροσωμία που εμφανίζεται με τη γέννηση. Τα συμπτώματα και τα χαρακτηριστικά αυτής της διαταραχής ποικίλουν ανάλογα τη σοβαρότητα του κάθε περιστατικού. Οι ανωμαλίες που εμφανίζονται στους ασθενείς αυτούς σχετίζονται συνήθως με τις γνάθους, το στόμα, τα ζυγωματικά, τα ώτα, τους οφθαλμούς και τη σπονδυλική στήλη. Στην πλειοψηφία αυτές οι δυσμορφίες εντοπίζονται μονόπλευρα, αν και μπορεί όμως 10-30% των ατόμων με αυτό το σύνδρομο να εμφανίσουν και στις δύο πλευρές του σώματος αυτά τα χαρακτηριστικά με τη μία πλευρά να τα εμφανίζει πιο έντονα, συνήθως η δεξιά. Οι άντρες προσβάλλονται πιο συχνά από τις γυναίκες.

Στα χαρακτηριστικά του συνδρόμου αυτού, πέρα από την ατελή διάπλαση της μιας πλευράς του προσώπου ανήκει και η μικρωτία, η υποπλασία της κάτω γνάθου και του ζυγωματικού, η εμφάνιση προωτιαίων επαρμάτων όπως και ανατομικές ανωμαλίες στη σπονδυλική στήλη. Μπορεί να εμφανιστεί και κολόβωμα στο 50% των περιπτώσεων (Sethi Reena, et al, 2015). Το σύνδρομο Goldenhar έχει συσχετηθεί και με την εμφάνιση βαρηκοΐας, κυρίως τύπου αγωγιμότητας αν και μπορεί να υπάρχει και κάποιος νευροαισθητήριοι παράγοντας (Scholtz AW, et al, 2001).



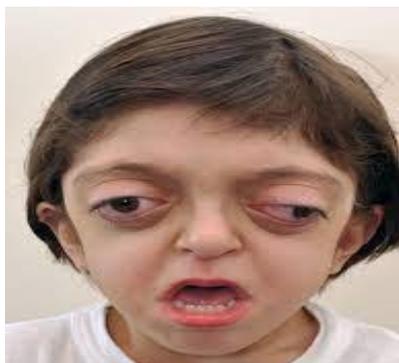
Από τα υπάρχοντα δεδομένα, όσον αφορά την αιτία της ασθένειας, φαίνεται ότι μάλλον είναι πολυγονιδιακή νόσος και να οφείλεται σε διάφορους παράγοντες. Στις περισσότερες περιπτώσεις υπάρχει ιστορικό της νόσου στην οικογένεια και σίγουρα υπάρχει κάποιου είδους κληρονομικότητας, το πιο πιθανό αυτοσωμικά υπολειπόμενης ή επικρατής κληρονομικότητας. Η συχνότητα του συνδρόμου ποικίλει από 1/3000-5000 με 1/2500-40000 άτομα ανάλογα τον πληθυσμό που μελετάται (National Organization for Rare Disorders <https://rarediseases.org>).

4.1.1.1.8. Σύνδρομο Crouzon, Apert, Pfeiffer

Το **σύνδρομο Crouzon** είναι μία σπάνια νόσος που επιδρά στην ανάπτυξη του κρανίου. Αν και σπάνια πάθηση παρ'όλα αυτά, όταν την έχει ένας από τους δύο γονείς, υπάρχει 50% τουλάχιστον πιθανότητα να κληρονομηθεί σε οποιονδήποτε απόγονο.

Το σύνδρομο αυτό είναι μέρος μιάς γενικότερης ομάδας παθήσεων, των κρανιοσυνοστεώσεων και ξεχωρίζει από αυτή την ομάδα γιατί εμφανίζει και δυσμορφία στο πρόσωπο. Μαζί με το σύνδρομο Apert, αποτελούν τα πιο γνωστά σύνδρομα της ομάδας αυτής.

Τα γονίδια που ενοχοποιούνται για το σύνδρομο αυτό είναι γονίδια υπεύθυνα για την κωδικοποίηση του FGFR2 (υποδοχέας 2 του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών). Έχουν καταγραφεί μέχρι στιγμής 25 μεταλλάξεις του υπεύθυνου γονιδίου που ευθύνονται για το φαινότυπο του συνδρόμου Crouzon. Λόγω εμφάνισης δυσμορφιών στο μέσο αυτί, η βαρηκοΐα που εμφανίζεται σε αυτή την περίπτωση είναι τύπου αγωγιμότητας. Στο 1/3 των περιστατικών παρατηρείται μη προοδευτική βαρηκοΐα αλλά και μικτή βαρηκοΐα (Dorivaldo Lopes da Silva, et al, 2008). Κάποια από τα άτομα μπορεί να είναι πολύ ευαίσθητα σε λοιμώξεις του μέσου ους και να εμφανίζουν ατρησία του έξω ακουστικού πόρου (Orvidas LJ, et al, 1999).



Τα σύνδρομα Apert και Pfeiffer προκαλούνται από μεταλλάξεις του ίδιου γονιδιακού τόπου και επομένως αποτελούν αλληλόμορφα του συνδρόμου Crouzon. Στο **σύνδρομο Apert** υπάρχει και συνδακτυλία, εκτός από κρανιοσυνostέωση (www.omim.org).



Το **σύνδρομο Pfeiffer** προκαλείται και αυτό από μεταλλάξεις στους ίδιους γονιδιακούς τόπους. Η συνδακτυλία και η συνostέωση είναι οι χαρακτηριστικές εκδηλώσεις του. Η πλειοψηφία των ατόμων αυτών παρουσιάζει βαρηκοΐα που ποικίλλει ανάμεσα σε μετρίου και σοβαρού βαθμού στις περισσότερες περιπτώσεις. Μπορεί να είναι αγωγιμότητας αλλά και μικτού τύπου. Ατρησία ή στένωση του έξω ακουστικού πόρου και σε μερικές περιπτώσεις και υποπλασία των οσταρίων μπορεί να εμφανιστούν επίσης (Vallino-Naroli, 1996).



4.1.1.1.9. Σύνδρομο Charge

Πρόκειται για γενετικό νόσημα με αυτοσωματικό επικρατούν χαρακτήρα που προκαλείται, κυρίως και στην τυπική του μορφή, από μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί για την CHD-7 (chromo domain helicase DNA-binding protein-7) πρωτεΐνη.

CHARGE Syndrome

Gene (OMIM)	Genomic Location	Inheritance	Key Reference (Pubmed)
SEMA3E	7q21.11	Autosomal Dominant	Lalani et al., 2004
CHD7	8q12.2	Autosomal Dominant	Vissers et al., 2004

Η συχνότητα του συνδρόμου υπολογίζεται σε 1:8500-12000 γεννήσεις, με ίδια αναλογία μεταξύ αρρένων & θηλέων. Το ακρωνύμιο CHARGE αποδίδει τη συσχέτιση μεταξύ του κολοβώματος (Coloboma), των καρδιακών ανωμαλιών (Heart anomalies), της ατρησίας των χοανών (Atresia choanae), της καθυστέρησης της ανάπτυξης & της αύξησης (Retardation of growth & development), των γεννητικών ανωμαλιών (Genital anomalies) & των ωτικών ανωμαλιών (Ear anomalies). Για τη διάγνωση του τυπικού CHARGE συνδρόμου οι Blake et al θεωρούν ότι είναι απαραίτητη η παρουσία τουλάχιστον 4 κύριων ή 3 κύριων & 3 ελασσόνων κριτηρίων.

Τα **κύρια διαγνωστικά κριτήρια** του συνδρόμου CHARGE είναι:

- Κολόβωμα οφθαλμού, αμφιβληστροειδούς, ίριδας, χοριοειδούς, κηλίδας ή δίσκου, ανοφθαλμία, μικροφθαλμία, αποκόλληση αμφιβληστροειδούς (80-90%)
- Στένωση ή ατρησία χοανών που μπορεί να είναι ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη, οστική ή μεμβρανώδης (50-60%) (συσχετίζεται με πολυυδράμνιο)
- Ανωμαλίες κρανιακών νεύρων:
 - I→ υποσμία ή ανοσμία (90-100%)
 - IX/X→ δυσκολίες κατάποσης, εισρόφηση (70-90%)
 - VII→ πάρεση (ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη) (40%)
- Έξω ους: κοντό ή φαρδύ πτερύγιο με μικρό ή καθόλου λοβίο, «κομμένη» έλικα, τρίγωνη κόγχη, προβάλλουσα ανθέλικα χωρίς συνέχεια με τον τράγο, αβαθής χόνδρος, συνήθως ασυμμετρικός (>50%)
- Μέσο ους: δύσμορφα οστάρια μέσου ωτός (εμφάνιση βαρηκοΐας αγωγιμότητας),

- Έσω ους: δύσμορφος κοχλίας (διαταραχή Mondini), μικροί ή απουσιάζοντες ημικύκλιοι σωλήνες (νευροαισθητήρια βαρηκοΐα & διαταραχές ισορροπίας) (90%)

Τα ελάχιστα διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου CHARGE είναι:

- Καρδιακές διαταραχές που μπορεί να είναι οποιουδήποτε τύπου όπως: διαφραγματικές ανωμαλίες, παθήσεις αορτικής βαλβίδας & αορτής. Τα περισσότερα όμως είναι πολύπλοκες, όπως είναι η τετραλογία Fallot (75%)
- Λυκόστομα ή λαγώχειλος (20%)
- Τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο-οισοφαγική ατρησία, Τ.Ε.Σ., Η-τύπου Τ.Ε.Σ. (15-20%)
- Νεφρικές ανωμαλίες: μονήρης ή μικροί νεφροί, ανωμαλίες θέσης, παλινδρόμηση (40%)
- Γεννητικές ανωμαλίες σε άρρενες: παλίνδρομος όρχις, μικροφαλλία, κρυψορχία (50%)
- Ανεπάρκεια αύξησης: βραχύ ανάστημα (70%), ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης (15%)
- Προσωπείο CHARGE: τετράγωνο πρόσωπο με ευρύ προέχον μέτωπο, μεγάλα μάτια, τοξωτά φρύδια, περιστασιακά βλεφαρόπτωση, προέχουσα ρινική ράχη με τετράγωνη ρινική ρίζα, προέχον σαρκώδες εξωτερικό άκρο ρινικού διαφράγματος (μεταξύ των ρωθώνων), πεπαχυσμένα ρουθούνια, επίπεδη μέση γραμμή, μικρό στόμα, μικρό πηγούνι, ασυμμετρία προσώπου ακόμη και χωρίς πάρεση προσωπικού
- Παλαμιαία πτυχή-hockey-stick (50%)
- Χαρακτηριστική Συμπεριφορά συνδρόμου CHARGE: εμμονική συμπεριφορά σε νεαρότερα άτομα, ιδεοψυχαναγκαστική σε μεγαλύτερες ηλικίες.
- Νοητική καθυστέρηση (ήπια ή μέτρια): η πιο σοβαρή αναπτυξιακή καθυστέρηση συσχετίζεται με ανωμαλίες του τοκετού και μεγαλύτερο βαθμό όψιμης νοητικής στέρησης. Οι ασθενείς με διαταραχές του έσω ωτός και κολόβωμα είναι ιδιαίτερα προσβεβλημένοι (70-75%)



4.1.1.2. Αυτοσωμικά υπολειπόμενη συνδρομική βαρηκοΐα

4.1.1.2.1. Σύνδρομο Usher

Το σύνδρομο Usher, με συχνότητα 3,5 στις 100.000 γεννήσεις, εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια, τόσο στα γονίδια υπεύθυνα για το φαινότυπο του συνδρόμου, όσο και στα κλινικά συμπτώματα. Πάνω από 16 γονιδιακοί τόποι που έχουν σχέση με το σύνδρομο αυτό έχουν εντοπιστεί, από τους οποίους μόνο οι 12 είναι περιοχές που ευθύνονται για το φαινότυπο. Οι κωδικοποιημένες από τα γονίδια αυτά πρωτεΐνες αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και δημιουργούν μεγάλα πρωτεϊνικά σύμπλοκα in vivo (Mathur Pranav, 2015)

Σε ανάπτυξη συνδρόμου Usher τύπου 1D (USH1D) οδηγούν οι μεταλλάξεις στο γονίδιο CDH23 στο γενετικό τόπο DFNB12 που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη cadherin 23. Το σύνδρομο Usher τύπου 1D χαρακτηρίζεται από νευροαισθητήρια βαρηκοΐα, δυσλειτουργία της αίθουσας και αμφιβληστροειδοπάθεια. Η σοβαρότητα των ασθενών με μετάλλαξη στην περιοχή DFNB12 κυμαίνεται από μέτρια έως πολύ σοβαρή (Charles D. Bluestone, et al, 2014).

Η πρωτεΐνη cadherin 23 έχει προταθεί ότι συνδεεται με τη δέσμευση ουσιών στην κυτταρική μεμβράνη, και αυτό είναι εμφανές από τη δομή της αλλά και από την ομολογία που παρουσιάζει με τις υπόλοιπες πρωτεΐνες της κατηγορίας αυτής. Αποτελείται από διαδοχικές επαναλήψεις 27 μονομερών και ο ρόλος της έχει να κάνει με τη δέσμευση ιόντων ασβεστίου στον εξωκυττάριο χώρο. Η πλευρά που είναι στραμμένη ενδοκυτταρικά, σε αντίθεση με το τμήμα της πρωτεΐνης που βρίσκεται στον εξωκυττάριο χώρο, δεν παρουσιάζει ομοιότητες με άλλες πρωτεΐνες και ένα από τα 6 εξώνια που κωδικοποιούν αυτό το μέρος μπορεί να εδηλώσει εναλλακτικό μάτισμα. Εναλλακτικό μάτισμα ονομάζεται το φαινόμενο κατά το οποίο τα εξώνια ενός γονιδίου, μετά την ωρίμανση του mRNA, ενώνονται διαφορετικά ώστε να προκύψει μία διαφορετική πρωτεΐνη.

Η ενεργότητα της cadherin 23 για τα στερεοσίλλια συγκεκριμένα και για τη λειτουργία του έσω ωτός γενικώς φαίνεται να είναι πολύ σημαντική. Διάφορες μελέτες δείχνουν ότι η cadherin 23 και η protocadherin 15 (PCD15) βρίσκονται στην άκρη. Η cadherin 23 αποτελεί τμήμα ενός συμπλόκου που δημιουργείται μαζί με τη μυοσίνη 1c και είναι συστατικό της μηχανικής επαγωγής των στεροσιλλίων, δηλαδή της μετατροπής της κίνησης των κροσσών σε επαγωγή σήματος (mechanotransduction apparatus). Θεωρείται ότι αυτές οι κορυφαίες συνδέσεις είναι η είσοδος για την υποδοχή των μηχανικών ερεθισμάτων (Charles D. Bluestone, et al, 2014). Όλες οι οικογένειες που παρουσιάζουν απώλεια ακοής λόγω

μετάλλαξης στον τόπο DFNB12 εμφανίζουν μεταλλάξεις τύπου missense, δηλαδή αντικατάσταση βάσης στο γενετικό υλικό με αποτέλεσμα να παράγεται μη συνώνυμο κωδικόνιο. Από την άλλη όμως τα άτομα με σύνδρομο USH1D εμφανίζουν μεταλλάξεις τύπου nonsense (κωδικοποίηση ενός αμινοξέως-σήματος που τερματίζει τη πρωτεϊνοσύνθεση, που προκαλείται διαμέσου αλλαγής της βάσης ενός νουκλεοτιδίου), splice-site (διαγράφεται, προστίθεται ή αλλάζει ο αριθμός των νουκλεοτιδίων κατά τη διάρκεια ωρίμανσης του RNA), ή missense (αλλαγή στην κωδικοποίηση του αμινοξέως που προκαλείται μέσω αλλαγής μιας βάσης, ενός νουκλεοτιδίου).

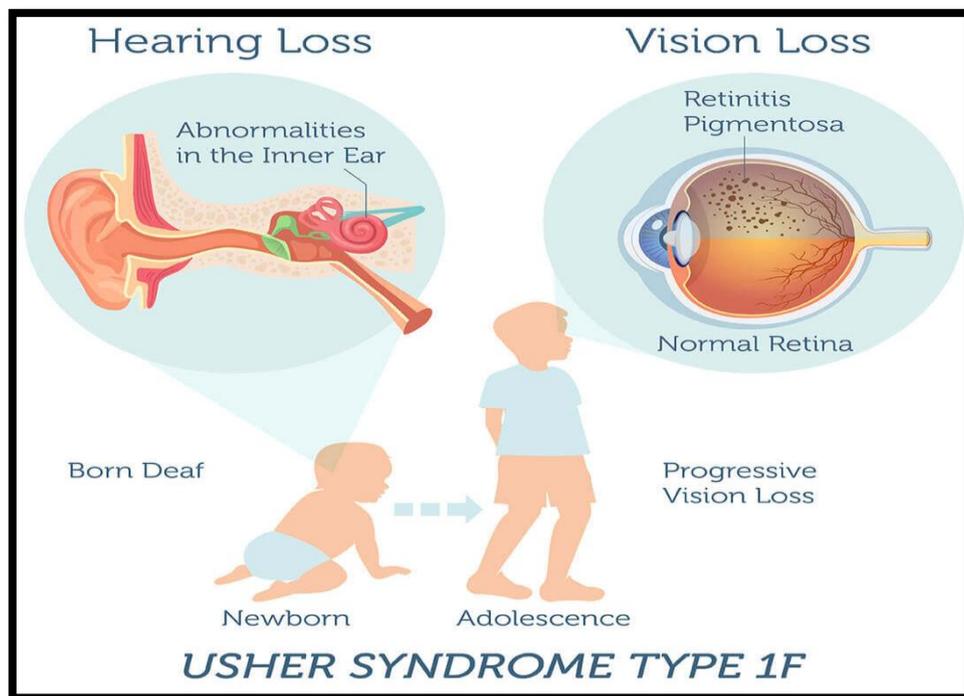
MOLECULAR CLASSIFICATION OF USHER SYNDROME

Type	Locus	Gene (OMIM)	Genomic Location	Inheritance	Key Reference (Pubmed)
Usher 1	USH1A	-	14q32	Autosomal Recessive	Kaplan et al., 1992; Gerber et al., 2006
Usher 1	USH1B	MYO7A	11q13.5	Autosomal Recessive	Weil et al., 1995
Usher 1	USH1C	USH1C	11p15.1	Autosomal Recessive	Verpy et al., 2000
Usher 1	USH1D	CDH23	10q22.1	Autosomal Recessive	Bolz et al., 2001
Usher 1	USH1E	-	21q21	Autosomal Recessive	Chaib et al., 1997
Usher 1	USH1F	PCDH15	10q21.1	Autosomal Recessive	Ahmed et al., 2001 , Alagramam et al., 2001
Usher 1	USH1G	SANS/USH1G	17q25.1	Autosomal Recessive	Weil et al., 2003
Usher 1	USH1H	-	15q22-23	Autosomal Recessive	Ahmed et al., 2009
Usher 1	USH1J	See Note A	15q25.1	Autosomal Recessive	Ahmed et al., 2009
Usher 1	USH1K	-	10p11.21-q21.1	Autosomal Recessive	Jaworek et al., 2012
Usher 2	USH2A	USH2A	1q41	Autosomal Recessive	Eudy et al., 1998
Usher 2	USH2B	-	3p23-24.2	Autosomal Recessive	Hmani-Aifa et al., 1999 , ***retracted: see Hmnai-Aifa et al., 2009
Usher 2	USH2C	ADGRV1/VLGR1/GPR98 (See Note B)	5q14.3	Autosomal Recessive	Weston et al., 2004
Usher 2	USH2D	WHRN	9q32	Autosomal Recessive	Ebermann et al., 2007

Από το γεγονός αυτό μπορεί να αντιληφθεί κανείς τη σχέση μεταξύ φαινοτύπου και γονοτύπου στην εμφάνιση πιο σοβαρών κλινικών εκδηλώσεων ανάλογα με τη σοβαρότητα της αλλαγής στο οποίο το συγκεκριμένο γονίδιο υπόκειται. Όλες οι μεταλλάξεις τύπου missense που οδηγούν σε φαινότυπο DFNB12, προκαλούν αλλαγή στο τμήμα της πρωτεΐνης που βρίσκεται στον εξωκυττάριο χώρο. Παρόλα αυτά δε φαίνεται να υπάρχει κάποιο συγκεκριμένο σημείο μέσα στη γονιδιακή αλληλουχία που να επιδέχεται τις μεταλλάξεις αυτές, παρά το γεγονός ότι η μετάλλαξη στο γονίδιο CDH23 είναι διαδεδομένη σε οικογένειες που βρίσκονται σε διαφορετικούς πληθυσμούς. Απ'ότι φαίνεται ο φαινότυπος DFNB12 είναι αποτέλεσμα αλλαγών στις περιοχές που κωδικοποιούν τμήματα της πρωτεΐνης που εκτίθενται έξω από το κύτταρο, ενώ στο φαινότυπο USH1D, αλλαγές εντοπίζονται και στην περιοχή που βλέπει προς τον ενδοκυττάριο χώρο.

Έχουν περιγραφεί τρεις τύποι του συνδρόμου Usher:

Ο **τύπος 1** με τις εξής χαρακτηριστικές κλινικές εκδηλώσεις: συγγενής βαρηκοΐα μεγάλου βαθμού έως κώφωση, πλήρη απώλεια της αιθουσαίας λειτουργίας και μελαχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια με πρόβλημα περιφερικής όρασης που μπορεί να μη γίνει αντιληπτό την πρώτη δεκαετία, (χρωμόσωμα 14q32).



Ο **τύπος 2** στον οποίο έχουμε μικρού έως μεσαίου βαθμού βαρηκοΐα χωρίς απώλεια της αιθουσαίας λειτουργίας (χρωμόσωμα 1q32).

Ο **τύπος 3** που χαρακτηρίζεται από δυσλειτουργία αιθουσαίου συστήματος και από εξελισσόμενη προοδευτική νευροαισθητήρια βαρηκοΐα (χρωμόσωμα 3q21-25).

4.1.1.2.2. Σύνδρομο Pendred

Το υπεύθυνο γονίδιο που σχετίζεται με τη βαρηκοΐα, το SLC26A4 βρίσκεται στο γενετικό τόπο DFNB4. Μεταλλάξεις στο γονίδιο SLC26A4 προκαλούν το σύνδρομο Pendred που είναι το πιο κοινό σύνδρομο που προκαλεί συνδρομική βαρηκοΐα και είναι υπεύθυνο για το 10% της προγλωσσικής βαριάς μορφής βαρηκοΐας στους ανθρώπους.

Η πρωτεΐνη pendrin είναι μεταφορέας ανιόντων που εκφράζεται στα κύτταρα του σφαιρικού και ελλειπτικού κυστιδίου, στον ενδολεμφικό σάκο και πόρο παίζοντας σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ομοιόστασης της λέμφου στο έσω αυτί. Επίσης η πρωτεΐνη αυτή υπάρχει στα κύτταρα του θυροειδούς αδένος και ρυθμίζει τη ροή του ιωδίου σε αυτόν (Charles D. Bluestone, et al, 2014). Βρογχοκήλη μπορεί να εμφανιστεί σε αρκετές περιπτώσεις, αλλά συνήθως τα άτομα είναι ευθυροειδικά και μόνο σε κάποιες περιπτώσεις παρατηρείται αύξηση της έκκρισης της θυροειδοτρόπου ορμόνης και ίσως εκδηλωθεί υποθυροειδισμός. (Gomez-Pan A, et al, 1974).

Pendred Syndrome

Gene (OMIM)	Genomic Location	Inheritance	Key Reference (Pubmed)
SLC26A4	7q22.3	Autosomal Recessive	Everett et al., 1997
FOXI1	5q35.1	Autosomal Recessive	Yang et al., 2007
KCNJ10	1q23.2	Autosomal Recessive	Yang et al., 2009

Το σύνδρομο Pendred χαρακτηρίζεται από δομικές ανωμαλίες του έσω ωτός, όπως εμφάνιση διευρυμένου υδραγωγού της αιθούσης με ή χωρίς δυσπλασία του κοχλία, βρογχοκήλη με φυσιολογικά επίπεδα θυροειδικών ορμονών και από σοβαρού βαθμού αμφοτερόπλευρης νευροαισθητήριας βαρηκοΐας (>90 dB). Η βαρηκοΐα είναι προοδευτική μόνο στο 15%. Οι μεταλλάξεις στο συγκεκριμένο γονίδιο SLC26A4 είναι συχνά αιτία για οστικές ανωμαλίες (Charles D. Bluestone, et al, 2014) (Simon Angeli, et al, 2012).

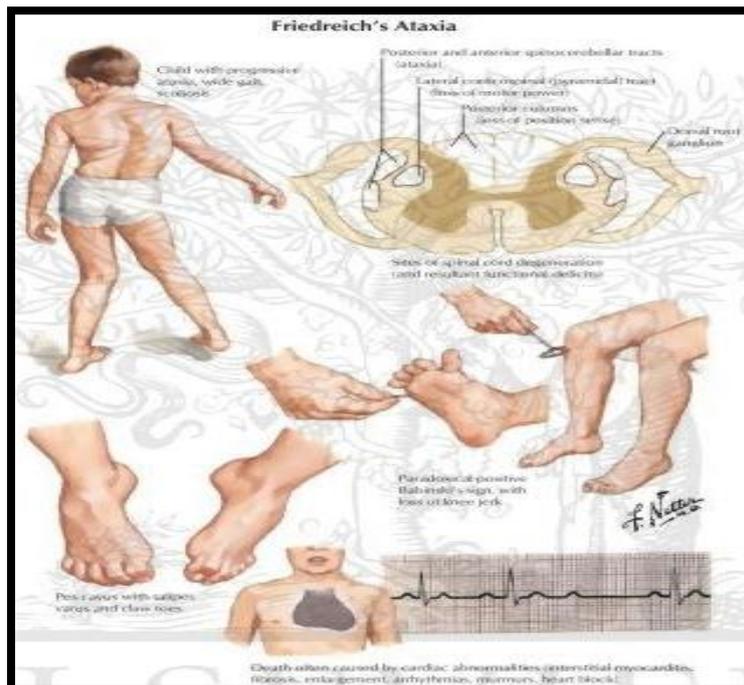


4.1.1.2.3. Νόσος Friedreich

Η Αταξία του Friedreich είναι μία σπάνια, κληρονομούμενη, νευροεκφυλιστική νόσο η οποία προκαλείται από μεταλλαγές στο γονίδιο FXN του χρωμοσώματος 9q13 που κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη γνωστή ως φραταξίνη. Στη μεγάλη πλειονότητα των περιπτώσεων η αταξία Friedreich προκαλείται από μια επέκταση τρινουκλεοτιδίων GAA στο πρώτο εσώνιο του γονιδίου της φραταξίνης.

Η νόσος Friedreich χαρακτηρίζεται από προϊούσα αταξία, δηλαδή αδυναμία συντονισμού των κινήσεων, δυσαρθρία, δηλαδή διαταραχή της ομιλίας ή άρθρωσης, τρόμος των άκρων χειρών, μυϊκή αδυναμία και ατροφία των κάτω άκρων κυρίως, παραμόρφωση της σπονδυλικής στήλης ή των κάτω άκρων, οστικές ανωμαλίες (κυφωσκολίωση, παραμορφώσεις πελμάτων, συγκάμψεις) με ανάγκη χειρουργικής επέμβασης. Συχνά εμφανίζονται και σακχαρώδης διαβήτης (67%) και υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (40%). Τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου ξεκινούν τυπικά στις ηλικίες μεταξύ 5 έως 15 ετών. Η νόσος προσβάλλει περίπου 1 στους 50.000 ανθρώπους. Σήμερα στην Ελλάδα εκτιμάται ότι οι ασθενείς ανέρχονται σε 100 άτομα.

Εντός δέκα ετών από την εμφάνιση της νόσου ο ασθενής απολύει την ικανότητα αυτόνομης κίνησης, ανεξάρτητου βαδίσματος και καθλώνεται σε αναπηρικό αμαξίδιο. Ο ασθενής παραλύει προοδευτικά, το νευρικό του σύστημα καταρρέει, εμφανίζει διαταραχές ούρησης, προοδευτική νευροαισθητήρια βαρηκοΐα και χάνει σταδιακά την ικανότητα ομιλίας, όρασης και ακοής κατά τα τελευταία στάδια της νόσου.



4.1.1.2.4. Σύνδρομο Hurler

Το σύνδρομο Hurler είναι μια σοβαρή μορφή της βλεννοπολυσακχαρίδωσης τύπου 1 (MPS1), μιας σπάνιας πάθησης του μεταβολισμού όπου υπάρχει υπερβολική συσσώρευση των βλεννοπολυσακχαριτών σε λυσοσώματα ποικίλων ιστών, λόγω ανεπάρκειας λυσοσωματικών ενζύμων. Το σύνδρομο Hurler προκαλείται από μεταλλαγές στο γονίδιο IDUA που οδηγούν σε πλήρη ανεπάρκεια του ενζύμου α-L-ιδουρονιδάσης και λυσοσωμική συσσώρευση θειϊκής δερματάνης και θειϊκής ηπαράνης. Ο επιπολασμός συνδρόμου Hurler εκτιμάται ότι είναι 1 στα 200.000 άτομα στην Ευρώπη και το προσδόκιμο ζωής του μειωμένο.



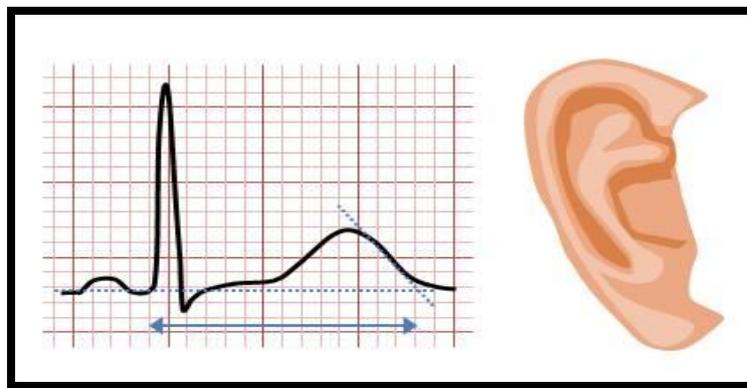
Οι ασθενείς τον πρώτο χρόνο της ζωής τους παρουσιάζουν:

- μυοσκελετικές αλλαγές που περιλαμβάνουν χαμηλό ύψος, πολλαπλή δυσόστωση, θωρακο-οσφυϊκή κύφωση,
- προοδευτική τράχυνση των χαρακτηριστικών του προσώπου (μεγάλο κεφάλι με προέχον μέτωπο, πτώση της ρινικής γέφυρας, γεμάτες παρειές και διογκωμένα χείλη)
- καρδιομυοπάθειες, αναπνευστικά και αγγειακά προβλήματα
- νευροαισθητήρια απώλεια ακοής
- διογκωμένες αδενοειδείς εκβλαστήσεις, ρινικές εκκρίσεις

Η αναπτυξιακή καθυστέρηση συνήθως παρατηρείται μεταξύ 12 και 24 μηνών και εντοπίζεται κυρίως στο λόγο με προοδευτική γνωστική και αισθητηριακή επιδείνωση. Η υδροκεφαλία μπορεί να εμφανιστεί μετά την ηλικία των 2 ετών. Η θόλωση του κερατοειδούς εντοπίζεται από την ηλικία των 3 ετών. Άλλα προβλήματα περιλαμβάνουν οργανομεγαλία (ηπατο-σπληνομεγαλία), κήλες και υπερτρίχωση.

4.1.1.2.5. Σύνδρομο Jervell – Lange – Nielsen

Οι επιστήμονες Jervell και Lange-Nielsen το 1957 περιέγραψαν ένα σύνδρομο με τα εξής χαρακτηριστικά: επιμήκυνση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, εμφάνιση συγκοπτικών επεισοδίων και συγγενή κώφωση. Το σύνδρομο αυτό οφείλεται στο 90% των περιπτώσεων σε μεταλλάξεις του γονιδίου KCNQ1 και το υπόλοιπο στο KCNE1. Και οι δύο μεταλλάξεις εκδηλώνουν αυτόν το φαινότυπο, αν και όταν είναι υπεύθυνο το γονίδιο KCNE1, τα συμπτώματα είναι λιγότερο σοβαρά (Al-Ahmad Amin & Wilde Arthur AM, 2014). Οι κωδικοποιημένες από αυτά τα γονίδια πρωτεΐνες αποτελούν υπομονάδες διαύλων ιόντων καλίου που εκφράζονται στο έσω αυτί στην αγγειώδη ταινία και στην καρδιά.



Jervell & Lange-Nielsen Syndrome

Locus	Gene (OMIM)	Genomic Location	Inheritance	Key Reference (Pubmed)
JLNS1	KCNQ1	11p15.5-15.4	Autosomal Recessive	Neyroud et al., 1997
JLNS2	KCNE1	21q22.12	Autosomal Recessive	Tyson et al., 1997 ; Schulze-Bahr et al., 1997

Η νευροαισθητήρια βαρηκοΐα είναι σοβαρού έως πολύ σοβαρού βαθμού (>90 dB), αμφοτερόπλευρη και προκαλείται από την διαταραχή της ομοιόστασης της λέμφου του έσω ωτός. Παρόλο που η συχνότητα του συνδρόμου αυτού στα παιδιά μόλις αγγίζει το 0,21%, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη σημασία στη διάγνωση του συνδρόμου λόγω των

καρδιακών δυσλειτουργιών που προκαλεί. Η επιμήκυνση του QT διαστήματος μπορεί να προκαλέσει αρρυθμίες, συγκοπή και θάνατο στην παιδική ηλικία. Η θεραπεία με β-αδρενεργικούς ανταγωνιστές μειώνει την πιθανότητα θανάτου από 71 σε 6% (Charles D. Bluestone, et al, 2014).

4.1.1.3. Φυλοσύνδετη συνδρομική βαρηκοΐα

4.1.1.3.1. Σύνδρομο Hunter

Το σύνδρομο Hunter ή βλεννοπολυσακχαρίδωση τύπου II (MPS II) είναι μία πάθηση λυσοσωμικής αποθήκευσης που προκαλείται από ανεπάρκεια (ή απουσία) του ενζύμου iduronate-2-σουλφατάση (I2S). Πρόκειται για σοβαρή γενετική διαταραχή που επηρεάζει την ικανότητα του οργανισμού να διασπά και να ανακυκλώνει συγκεκριμένους βλεννοπολυσακχαρίτες, γνωστοί ως γλυκοζαμινογλυκάνες (GAG). Οι GAG συσσωρεύονται στα κύτταρα όλου του σώματος σταδιακά επηρεάζοντας τη λειτουργία τους και προκαλώντας πολυσυστηματική προσβολή η οποία εκφράζεται κλινικά με διάφορους βαθμούς βαρύτητας. Στη βαρύτερη μορφή η επιβίωση είναι μέχρι τα 20 έτη, ενώ στην ήπια μορφή φτάνει μέχρι και τα 60 έτη. Ο ρυθμός μετάβασης της νόσου από το αρχικό στάδιο στην κλινικά σοβαρή μορφή ποικίλλει ευρέως και τα συμπτώματα του συνδρόμου Hunter - δηλαδή, η παρουσία και ο βαθμός εκδήλωσης - ποικίλλουν σε κάθε περίπτωση. Αυτό εξαρτάται από τη φύση των γενετικών μεταλλάξεων που καθορίζει τόσο την ηλικία της εμφάνισης της νόσου όσο και τη σοβαρότητα της παθολογίας.

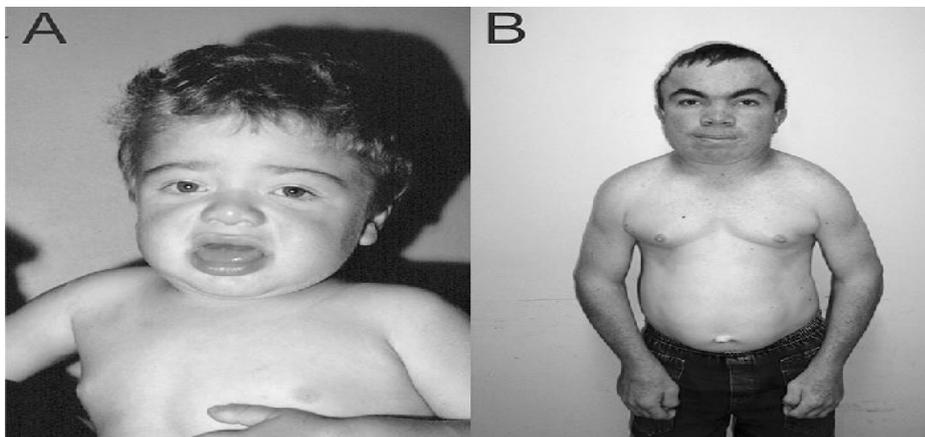
Το σύνδρομο Hunter είναι μια φυλοσύνδετη υπολειπόμενη κληρονομική νόσος. Αυτό σημαίνει ότι πάσχουν μόνο τα αρρένα τέκνα μίας μητέρα που φέρει το παθολογικό γονίδιο. Η συχνότητά του υπολογίζεται μεταξύ 1:100.000 και 1:170.000 αρρένων τέκνων.

Η συμπτωματολογία του συνδρόμου Hunter (MPS II) δεν είναι γενικά εμφανής κατά τη γέννηση, αλλά συνήθως αρχίζει να γίνεται αισθητή μετά από το πρώτο έτος της ζωής. Η βαρύτερη μορφή εμφανίζεται πρώιμα, χαρακτηρίζεται από συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος με εμφάνιση προοδευτικής γνωστικής επιδείνωσης και έχει διπλάσια συχνότητα από την όψιμη ηπιότερη μορφή.

- Χαρακτηριστικό προσωπείο: μακρογλωσσία, προέχοντα υπερόφρυα τόξα, πλατιά μύτη, μεγάλες παρειές και παχιά χείλη λόγω εναπόθεσης των γλυκοζαμινογλυκανών στο συνδετικό ιστό. Σημαντική είναι η ανεύρεση δερματικών

αλλοιώσεων χρώματος ιβουάρ, στην ανώτερη επιφάνεια της ράχης και στα πλάγια των άνω άκρων, οι οποίες θεωρούνται παθολογικές για τη νόσο Hunter.

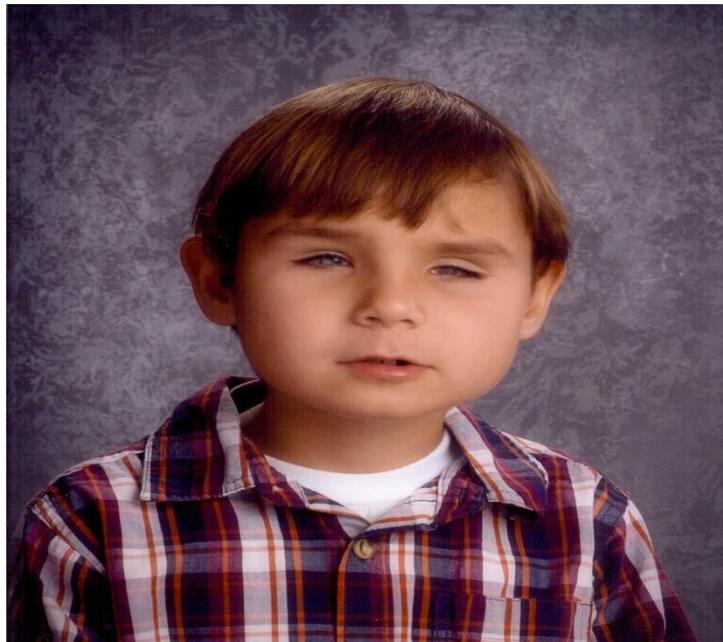
- Σωματική ανάπτυξη: οι πάσχοντες τελικώς έχουν κοντό ανάστημα, παρότι τα πρώτα πέντε έτη της ηλικίας τους δεν υπολείπονται σε σχέση με τους μη πάσχοντες. Επίσης εμφανίζουν μακροκεφαλία.
- Ωτορινολαρυγγολογικές εκδηλώσεις: Υπερπλασία αδενοειδών εκβλαστήσεων, υπερπλασία αμυγδαλών, βράγχος φωνής, αγκύλωση στην κροταφογοναθική διάρθρωση, διαταραχές στην κατάποση. Κώφωση αγωγιμότητας και νευροαισθητήρια. Δόντια ανώμαλου σχήματος και πάχυνση των ούλων.
- Οφθαλμολογικές εκδηλώσεις: δεν είναι συχνές στη MPS II, σε αντίθεση με την MPS I
- Σκελετικές εκδηλώσεις: συγκάμψεις αρθρώσεων, πολλαπλές δυσοστώσεις, δυσπλασία του ισχίου.
- Αναπνευστικές εκδηλώσεις: συχνές λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, προοδευτική απόφραξη του αεραγωγού, άπνοια ύπνου.
- Καρδιολογικές εκδηλώσεις: βαλβιδοπάθεια, καρδιομυοπάθεια, υπέρταση, διαταραχές του καρδιακού ρυθμού.
- Γαστρεντερολογικές εκδηλώσεις: ηπατοσπληνομεγαλία, βουβωνοκήλες, ομφαλοκήλες, χρόνια διαρροϊκό σύνδρομο.
- Νευρολογικές εκδηλώσεις: καθυστέρηση των αναπτυξιακών οροσήμων, με τη μεγαλύτερη επίπτωση μεταξύ των ηλικιών έξι και οκτώ ετών, εμφάνιση συμπεριφορικών και γνωστικών προβλημάτων. Επίσης ανάπτυξη υδροκεφάλου που επιδεινώνει τα παραπάνω προβλήματα. Συχνή είναι επίσης η ανάπτυξη συνδρόμου καρπιαίου σωλήνα αμφοτερόπλευρα και μάλιστα χωρίς οι ασθενείς να αναφέρουν τα χαρακτηριστικά συμπτώματα (αιμωδίες, άλγος στην περιοχή του καρπού, αδυναμία). Τέλος μπορεί να συμβεί πίεση του νωτιαίου μυελού και αυχενική, κυρίως, μυελοπάθεια.



4.1.1.3.2. Σύνδρομο Alport (βλέπε σελίδα 49)

4.1.1.3.3. Σύνδρομο Norrie

Το σύνδρομο Norrie παρουσιάζει συνδεδεμένη με το X κληρονομικότητα τρόπο. Στα κύρια χαρακτηριστικά του περιλαμβάνονται η βαρηκοΐα, οι ανωμαλίες στον οφθαλμό και η καθυστερημένη ανάπτυξη. Οι οφθαλμολογικές εκδηλώσεις είναι οι πιο σοβαρές και οι πιο χαρακτηριστικές του συνδρόμου. Σ'αυτές ανήκουν: νέκρωση του έσω στρώματος του αμφιβληστροειδούς του οφθαλμού και ψευδο-όγκους, υπερπλασία και εμφάνιση καταρράκτη που καταλήγει σε τύφλωση από την παιδική ηλικία. Στις μισές περιπτώσεις τουλάχιστον εμφανίζονται ψυχικές διαταραχές και στο 1/3 των ασθενών εμφανίζεται καθυστερημένη εμφάνιση νευροαισθητηρίου βαρηκοΐας. Υπάρχουν κι άλλοι φαινότυποι που σχετίζονται με το σύνδρομο αυτό όπως πχ κρίσεις, καθυστέρηση σωματικής και σεξουαλικής ανάπτυξης, ευαισθησία στις λοιμώξεις γενικώς και σοβαρή διανοητική καθυστέρηση.



Ο γενετικός τόπος που σχετίζεται με το σύνδρομο Norrie εντοπίζεται στο Xq11.3 και προκαλείται από μετάλλαξη του γονιδίου NDP. Τέτοιες μεταλλάξεις τύπου missense στο NDP έχουν συνδεθεί επίσης και με ένα σύνδρομο συνδεδεμένης με το X κληρονομικότητας που σχετίζεται με μια πάθηση του οφθαλμού που ονομάζεται familiar exudative vitreoretinopathy (FEVR). Η norrin αποτελεί πρωτεΐνη πλούσια σε κυστεΐνη, η οποία είναι

μέλος της οικογένειας των αυξητικών παραγόντων και εκφράζεται στο νευρωνικό στρώμα του αμφιβληστροειδούς, στον εγκέφαλο, στο ελικοειδές γάγγλιο και στην αγγειώδη ταινία του κοχλία. Συμμετέχει στην ανάπτυξη των αγγείων του ωτός και του οφθαλμού (Charles D. Bluestone, et al, 2014).

Norrie Disease

Locus	Gene (OMIM)	Genomic Location	Inheritance	Key Reference (Pubmed)
NDP1	<i>NDP</i>	Χρ11.3	X-linked Recessive	Berger et al., 1992; Chen et al., 1992

4.1.2. Μη συνδρομική βαρηκοΐα

Σχεδόν το 80% της συγγενούς βαρηκοΐας γενετικής αιτιολογίας δε συνδέεται με κάποιο σύνδρομο, είναι δηλαδή μη συνδρομική. Η μη συνδρομική βαρηκοΐα αποτελεί παράδειγμα γενετικής ετερογένειας με 40 πυρηνικά παθογενή γονίδια και περισσότερους από 100 γενετικούς τόπους να έχουν ταυτοποιηθεί μέχρι σήμερα (Petit, 1996) (Van Camp, et al, 1997) (Resendes, et al, 2001). Από αυτά τα 23 πυρηνικά γονίδια εδράζονται στους γενετικούς τόπους DFNB (Van Camp G, Smith RJH. Hereditary Hearing Loss, <http://webh01.ua.ac.be/hhh/>). Η αναγνώριση όλων των γονιδίων που σχετίζονται με τη βαρηκοΐα θα βοηθήσει στην κατανόηση των βασικών μηχανισμών, συνδράμοντας έτσι στην πρώιμη πρόγνωση και θεραπεία.

4.1.2.1. Τύποι μη συνδρομικής βαρηκοΐας

Ανάλογα με τον τύπο κληρονομής η μη συνδρομική βαρηκοΐα ταξινομείται σε τέσσερις ομάδες:

- ✓ Αυτοσωμικά υπολειπόμενη 78% των περιπτώσεων (DFNB1-30)
- ✓ Αυτοσωμικά επικρατής 20% (DFNA1-39)
- ✓ Φυλοσύνδετη 1% (DFN1-8)
- ✓ Μιτοχονδριακή 1%

Επικρατεί απ'ότι βλέπουμε ο αυτοσωμικά υπολειπόμενος τύπος κληρονομής εφόσον απαντά στο 75-80% των περιπτώσεων συγγενούς μη συνδρομικής βαρηκοΐας η οποία είναι προγλωσσική στην πλειοψηφία. Οι βαρηκοΐες με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο κληρονομικότητας εμφανίζονται νωρίς και είναι σοβαρού βαθμού (Vona Barbara, et al, 2015). Ο αυτοσωμικά επικρατής τρόπος κληρονομής από την άλλη όμως, συμπεριλαμβάνει το μεγαλύτερο επικρατής ποσοστό που κυμαίνεται έως και 20% των περιπτώσεων και συνήθως η βαρηκοΐα αυτή είναι μεταγλωσσικού τύπου και ηπιότερου βαθμού. Συνήθως παρουσιάζεται μια σταδιακή προοδευτική νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα, που ξεκινάει στην ηλικία 10 έως και 40 χρονών με βαθμό βαρηκοΐας που ποικίλλει.

Ένα πολύ μικρό ποσοστό συγγενούς μη συνδρομικής βαρηκοΐας, μπορεί να οφείλεται σε γονίδια που βρίσκονται στο Χ χρωμόσωμα (1%) ή εδράζουν στο μιτοχονδριακό DNA (1%). Όσον αφορά τα υπεύθυνα για τη βαρηκοΐα γονίδια των μιτοχονδρίων, συνήθως οι μεταλλάξεις τους προκαλούν προοδευτική νευροαισθητήρια βαρηκοΐα, η οποία ξεκινά σε ηλικία 5-50 ετών και ο βαθμός μπορεί να είναι από ήπιος έως σοβαρός. Να σημειωθεί ότι στο μιτοχονδριακό τύπο κληρονομής που οφείλεται στη μητέρα η εμφάνιση της βαρηκοΐας είναι ανεξαρτήτου φύλου και καθολική, δηλαδή εμφανίζεται σε όλους τους απογόνους. Και οι δύο τύποι κληρονομικότητας δηλαδή και του Χ χρωμοσώματος και ο μιτοχονδριακός, μπορεί να φτάσουν ένα ποσοστό 1-2% στην εμφάνιση συγγενούς μη συνδρομικής βαρηκοΐας. Στους παρακάτω πίνακες συνοψίζονται τα υπεύθυνα γονίδια για τη μη συνδρομική βαρηκοΐα ανάλογα με τον τύπο κληρονομικότητας:

Locus (OMIM)	Location	Gene (OMIM)
DFNB1A	13q12	GJB2
DFNB1B	13q12	GJB6
DFNB2	11q13.5	MYO7A
DFNB3	17p11.2	MYO15A
DFNB4	7q31	SLC26A4
DFNB5	14q12	Unknown
DFNB6	3p14 p21	TMIE
DFNB7/11	9q13 q21	TMC1
DFNB8/10	21q22	TMPRSS3
DFNB9	2p22-p23	OTOF
DFNB10	See DFNB8	-
DFNB11	See DFNB7	-
DFNB12	10q21 q22	CDH23
DFNB13	7q34 36	Unknown
DFNB14	7q31	Unknown
DFNB15/72/95	3q21 q25,19p13	GIPC3
DFNB16	15q21 q22	STRC
DFNB17	7q31	Unknown
DFNB18	11p14 15.1	USH1C

DFNB18B	11p15.1	OTOG
DFNB19	18p11	Unknown
DFNB20	11q25-qter	Unknown
DFNB21	11q	TECTA
DFNB22	16p12.2	OTOA
DFNB23	10p11.2 q21	PCDH15
DFNB24	11q23	RDX
DFNB25	4p13	GRXCR1
DFNB26	4q31	Unknown
DFNB27	2q23 q31	Unknown
DFNB28	22q13	TRIOBP
DFNB29	21q22	CLDN14
DFNB30	10p11.1	MYO3A
DFNB31	9q32 q34	WHRN
DFNB32/105	1p13.3 22.1	CDC14A
DFNB33	9q34.3	Unknown
DFNB35	14q24.1 24.3	ESRRB
DFNB36	1p36.3	ESPN
DFNB37	6q13	MYO6

DFNB39	7q21.1	HGF
DFNB40	22q	Unknown
DFNB42	3q13.31 q22.3	ILDR1
DFNB44	7p14.1 q11.22	ADCY1
DFNB45	1q43 q44	Unknown
DFNB46	18p11.32 p11.31	Unknown
DFNB47	2p25.1 p24.3	Unknown
DFNB48	15q23 q25.1	CIB2
DFNB49	5q12.3 q14.1	MARVELD2/BDP1
DFNB51	11p13 p12	Unknown
DFNB53	6p21.3	COL11A2
DFNB55	4q12 q13.2	Unknown
DFNB59	2q31.1 q31.3	PJKK
DFNB60	5q23.2 q31.1	SLC22A4
DFNB61	7q22.1	SLC26A5
DFNB62	12p13.2 p11.23	Unknown
DFNB63	11q13.2 q13.4	LRTOMT/COMT2
DFNB65	20q13.2 q13.32	Unknown
DFNB66	6p21.2 22.3	DCDC2
DFNB66/67	6p21.31	LHFPL5
DFNB68	19p13.2	S1PR2
DFNB71	8p22.1.3	Unknown
DFNB72	See DFNB15	-

DFNB73	1p32.3	BSND
DFNB74	12q14.2 q15	MSRB3
DFNB76	19q13.12	SYNE4
DFNB77	18q12q 21	LOXHD1
DFNB79	9q34.3	TPRN
DFNB80	2p16.1 p21	Unknown
DFNB81	19p	Unknown
DFNB82	1p13.1	(see note 4)
DFNB83	See DFNA47	-
DFNB84	12q21.2	PTPRQ/OTOGL
DFNB85	17p12 q11.2	Unknown
DFNB86	16p13.3	TBC1D24
DFNB88	2p12 p11.2	ELMOD3
DFNB89	16q21 q23.2	KARS
DFNB90	7p22.1 p15.3	Unknown
DFNB91	6p25	SERPIN6
DFNB93	11q12.311 q13.2	CABP2
DFNB94	-	NARS2
DFNB95	See DFNB15	-
DFNB96	1p36.31 p36.13	Unknown
DFNB97	7q31.2q31.31	MET
DFNB98	21q22.3-qter	TSPEAR
DFNB99	17q12	TMEM132E
DFNB100	5q13.2 q23.2	PPIPSK2
DFNB101	5q32	GRXCR2
DFNB102	12p12.3	EPS8
DFNB103	6p21.1	CLIC5
DFNB104	6p22.3	FAM65B
DFNB105	See DFNB32	-
DFNB106	11p15.5	EPS8L2
DFNB108	1p31.3	ROR1

Πίνακας 1: Γονίδια μη συνδρομικής βαρηκότητας που κληρονομούνται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο (<https://hereditaryhearingloss.org>)

Locus (OMIM)	Location	Gene (OMIM)
DFNA1	5q31	DIAPH1
DFNA2A	1p34	KCNO4
DFNA2B	1p35.1	GJB3
DFNA2C	-	IFNLR1
DFNA3A	13q11 q12	GJB2
DFNA3B	13q12	GJB6
DFNA4A	19q13	MYH14
DFNA4B	19q13.32	CEACAM16
DFNA5	7p15	GSDME
DFNA6	4p16.3	WFS1
DFNA7	1q21-q23	LMX1A
DFNA8	See DFNA12	-
DFNA9	14q12 q13	COCH
DFNA10	6q22 q23	EYA4
DFNA11	11q12.3 q21	MYO7A
DFNA12	11q22.24	TECTA
DFNA13	6p21	COL11A2
DFNA14	See DFNA6	-
DFNA15	5q31	POU4F3
DFNA16	2q24	Unknown
DFNA17	22q	MYH9
DFNA18	3q22	Unknown
DFNA19	10(pericentr.)	Unknown

DFNA20	17q25	ACTG1
DFNA21	6p21	Unknown
DFNA22	6q13	MYO6
DFNA23	14q21 q22	SIX1
DFNA24	4q	Unknown
DFNA25	12q21 24	SLC17A8
DFNA26	See DFNA20	-
DFNA27	4q12	REST
DFNA28	8q22	GRHL2
DFNA30	15q25 26	Unknown
DFNA31	6p21.3	Unknown
DFNA32	11p15	Unknown
DFNA33	13q34-qter	Unknown
DFNA34	1q44	NLRP3
DFNA36	9q13 q21	TMC1
DFNA37	1p21	COL11A1
DFNA38	See DFNA6	-
DFNA39 (see note 1)	4q21.3	DSPP
DFNA40	16p12.2	CRYM
DFNA41	12q24-qter	P2RX2
DFNA42	5q31.1 q32	Unknown
DFNA43	2p12	Unknown
DFNA44	3q28 29	CCDC50
DFNA47	9p21 22	Unknown
DFNA48	12q13 q14	MYO1A

DFNA49	1q21 q23	Unknown
DFNA50	7q32.2	MIRN96
DFNA51	9q21	TJP2
DFNA52	4q28	Unknown
DFNA53	14q11.2 q12	Unknown
DFNA54	5q31	Unknown
DFNA56	9q31.3 q34.3	TNC
DFNA57	19p13.2	Unknown
DFNA58	2p12 p21	Unknown
DFNA59	11p14.2 q12.3	Unknown
DFNA60	2q21.3 q24.1	Unknown
DFNA64	12q24.31 q24.32	SMAC/DIABLO
DFNA65	16p13.3	TBC1D24
DFNA66	6q15 21	CD164
DFNA67	20q13.33	OSBPL2
DFNA68	15q25.2	HOMER2
DFNA69	12q21.32 q23.1	KITLG
DFNA70	3q21.3	MCM2
DFNA73	12q21.31	PTPRQ

Πίνακας 2: Γονίδια που σχετίζονται με τη μη συνδρομική βαρηκοΐα και κληρονομούνται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο (<https://hereditaryhearingloss.org>)

Locus (OMIM)	Location	Gene (OMIM)
X-linked		
DFNX1a	Xq22	PRPS1
DFNX2	Xq21.1	POU3F4
DFNX3	Xp21.2	Unknown
DFNX4	Xp22	SMPX
DFNX5	Xq26.1	AIFM1
DFNX6	Xp22.3	COL4A6
Y-linked		
DFNY1	Y	Unknown
Modifier		
DFNM1	1q24	Unknown
DFNM2	8q23	Unknown
AUNA – Auditory Neuropathy		
AUNA1	13q14-21	DIAPH3

Πίνακας 3: Γονίδια μη συνδρομικής βαρηκοΐας που εδράζονται στα φυλετικά χρωμοσώματα (<https://hereditaryhearingloss.org>)

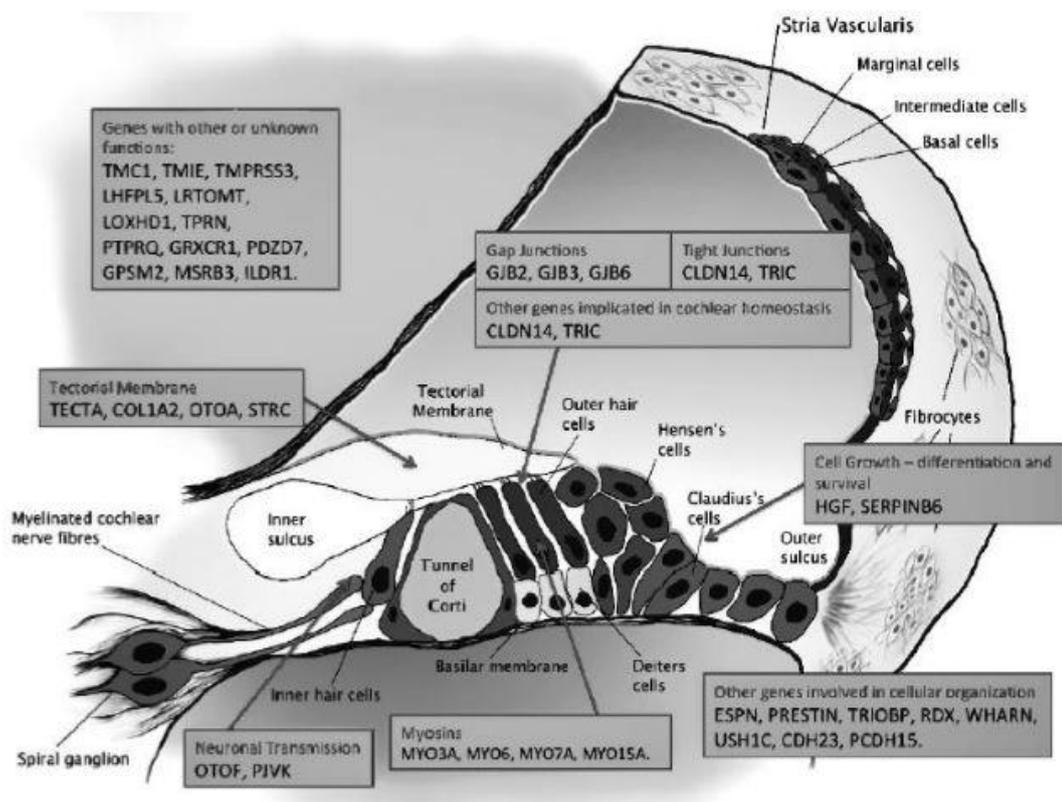
4.1.2.2. Γονίδια της μη συνδρομικής βαρηκοΐας

Η πιο συχνή μετάλλαξη του γονιδίου GJB2 στην οποία οφείλεται το μεγαλύτερο ποσοστό έως και 50% των περιπτώσεων της προγλωσσικής μη συνδρομικής βαρηκοΐας που κληρονομείται με αυτοσωμικά υπολειπόμενο τρόπο εντοπίζεται στον γενετικό τόπο DFNB1. Οι μεταλλαγές των γονιδίων που βρίσκονται σε άλλους DFNB γενετικούς τόπους, σε αντίθεση με τις μεταλλαγές του γονιδίου GJB2 του γενετικού τόπου DFNB1, είναι αρκετά σπάνιες, γεγονός που τους δίνει μικρότερη σημαντικότητα όσον αφορά στη συμβολή τους στη βαρηκοΐα. Το γονίδιο GJB2 είναι υπεύθυνο για την παραγωγή της πρωτεΐνης κοννεξίνης 26, που αποτελεί συστατικό των μεσοκυττάρων συνδετικών πρωτεϊνών (gap junctions).

Η ονομασία DFN προκύπτει από την λέξη “deafness”, που ήταν ο πρώτος όρος που χρησιμοποιήθηκε για την περιγραφή του γενετικού τόπου στον οποίον οφείλεται η μη συνδρομική βαρηκοΐα. Ο DFN χωρίς κάποιο άλλο γράμμα χρησιμοποιείται για την περιγραφή γενετικών τόπων που βρίσκονται στο X χρωμόσωμα. Ο όρος DFNA χρησιμοποιείται στους αυτοσωμικά επικρατείς χαρακτήρες, ενώ DFNB είναι ο όρος που χρησιμοποιείται στους αυτοσωμικά υπολειπόμενους χαρακτήρες. Την ονομασία ακολουθούν αριθμοί πχ DFNB1, DFNB30, που υποδεικνύουν τη σειρά με την οποία ανακαλύφθηκαν αυτοί οι γενετικοί τόποι. Επίσης, μια μετάλλαξη με συμβολισμό όπως πχ 167delT μας δείχνει ότι το συγκεκριμένο αλληλόμορφο προήλθε από έλλειψη μιας βάσης, θυμίνης (T) στη θέση 167. Ένας από τους πιο συχνότερους τύπους μετάλλαξης του γονιδίου DFNB1, που προκαλεί μη συνδρομική βαρηκοΐα είναι η 35delG που δηλώνει ότι η μετάλλαξη είναι η έλλειψη μιας βάσης, γουανίνης (G) στο σημείο 35 του γονιδίου GJB2. Η μετάλλαξη αυτή έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή μιας διαφορετικής πρωτεΐνης, της κοννεξίνης 26. Εν ολίγοις ο DFNB1 είναι ο γενετικός τόπος, το GJB2 είναι το γονίδιο, στο μεγάλο βραχίονα του χρωμοσώματος 13 στη ζώνη 12 με 13 (13q12-13) εντοπίζεται η μετάλλαξη και η έλλειψη G στη θέση 35 είναι η μετάλλαξη που οδηγεί στον αλλαγμένο φαινότυπο. Πάνω από το ½ των περιπτώσεων γενετικής μη συνδρομικής βαρηκοΐας κληρονομείται ως μονογονιδιακός χαρακτήρας (Yildimir A. Bayazit, Metin Yilmaz, 2006).

4.1.2.3. Αυτοσωμικά υπολειπόμενη μη συνδρομική βαρηκοΐα

Οι μεταλλάξεις που ευθύνονται για τη κληρονομική μη συνδρομική βαρηκοΐα κληρονομούνται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο συνήθως, είναι προγλωσσικού τύπου, σοβαρού έως πολύ σοβαρού βαθμού και συνδέονται με όλες τις συχνότητες (Charles D. Bluestone, et al, 2014). Έχουν κλωνοποιηθεί πάνω από 25 γονίδια, ενώ περισσότεροι από 67 γενετικοί τόποι σχετίζονται με τον τύπο κληρονομικότητας αυτόν. Στην εικόνα 19 εμφανίζονται τα 42 γονίδια που ευθύνονται για τη βαρηκοΐα που κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο και οι περιοχές όπου εκφράζονται.



Εικόνα 19: Τα γονίδια που ενοχοποιούνται στη μη συνδρομική βαρηκοΐα που κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο και οι περιοχές έκφρασής τους (G.Paludetti, et al, 2012).

A) DFNB1

Το υπεύθυνο γονίδιο για την απώλεια ακοής είναι το GJB2, που ευθύνεται για την παραγωγή της κοννεξίνης 26. Για να σχηματιστεί ένας σύνδεσμος (connexon) κυτταρικής μεμβράνης ενώνονται έξι κοννεξίνες. Δυο σύνδεσμοι ενώνονται για να σχηματίσουν έναν

δίαυλο επικοινωνίας, ένας από κάθε κύτταρο. Ο διάυλος αυτός είναι χρήσιμο για τη μεταφορά των ιόντων από το ένα κύτταρο στο άλλο. Θεωρείται ότι οι διάυλοι αυτοί στον κοχλία, αποτελούν δίοδοι για τα ιόντα καλίου που ανακυκλώνονται από την εξωκυττάρια περιοχή των τριχωτών κυττάρων μέσω των στηρικτικών κυττάρων και την ελικοειδή στεφάνη στην αγγειώδη ταινία. Τα ιόντα στη συνέχεια διαρρέουν στη λέμφο και βοηθούν στη μεταφορά του μηχανικού σήματος στα τριχωτά κύτταρα. Το γονίδιο GJB2 εκδηλώνεται σε όλες αυτές τις περιοχές του έσω ωτός (Charles D. Bluestone, et al, 2014). Η ακολουθία των κωδικονίων του γονιδίου GJB2 περιβάλλεται αποκλειστικά από το δεύτερο εξώνιο, (το πρώτο εξώνιο είναι η 5' - αμετάφραστη περιοχή) και σχηματίζεται από 681 ζεύγη βάσεων που μεταφράζονται και δίνουν πρωτεΐνη μήκους 226 αμινοξέων (A Eliot Shearer, et al, 2017).

Ανάλογα με τη σχετική μοριακή τους μάζα οι κοννεξίνες κατηγοριοποιούνται σε τρεις ομάδες οι οποίες ξεχωρίζουν από τα ονόματα των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή τους: GJA, GJB, GJC. Οι πρωτεΐνες αυτές εμφανίζουν αρκετές ομοιότητες μεταξύ τους. Στο γονίδιο GJB2 έχουν ταυτιστεί πάνω από 90 διαφορετικές μεταλλάξεις και πολλές από αυτές είναι επικρατούσες σε συγκεκριμένες εθνότητες. Για παράδειγμα, η 35delG είναι η συχνότερη μετάλλαξη στους Ευρωπαίους, ενώ στους Εβραίους Ασκενάζι είναι η 167delT με επίπτωση περίπου 4% (Charles D. Bluestone, et al, 2014). Από την άλλη πλευρά όμως, οι μεταλλαγμένες μορφές του GJB2 είναι σπανιότατες στους πληθυσμούς της Αφρικής (A Eliot Shearer, et al, 2017).

Το ποσοστό της μετάλλαξης στο γονιδιακό τόπο DFNB1, σε μια έρευνα που έλαβε χώρα από τους King et al (2012), σε ασθενείς με απώλεια ακοής στην ΩΡΛ κλινική του Μαϊάμι, κυμαινόταν στο 14% των ασθενών στην Παιδιατρική κλινική σε αντίθεση με το 3% που ευρέθη στους ενήλικες. Ανάμεσα στα παιδιά που συμμετείχαν στην έρευνα, τα περισσότερα, 16 στα 23 παιδιά, εμφάνισε βαρηκοΐα πριν τον πρώτο χρόνο ζωής, ενώ τα υπόλοιπα έως την ηλικία των 5 ετών. Η πιο κοινή μετάλλαξη στους ασθενείς αυτούς ήταν η 35delG (44% των μεταλλαγμένων αλληλόμορφων) (King Peter J, et al, 2012).

Διαφορετικοί φαινότυποι μπορεί να εμφανιστούν ανάλογα με τον τύπο μετάλλαξης του γενετικό τόπο. Όταν η μετάλλαξη προκαλεί σχηματισμό μικρότερης πρωτεΐνης συνήθως ο φαινότυπος είναι σοβαρού ή πολύ σοβαρού βαθμού βαρηκοΐα, ενώ μεταλλάξεις όπως η αντικατάσταση βάσης που παράγουν μη συνώνυμα κωδικόνια (missense) προκαλούν πιο ήπιες μορφές βαρηκοΐας (Charles D. Bluestone, et al, 2014). Η 35delG είναι γενικά η πιο συχνή μετάλλαξη, η οποία προκαλεί πρόωρο τερματισμό της πρωτεϊνοσύνθεσης. Η περιοχή αυτή γενικά όμως, δίνει την εντύπωση να ενδέχεται αρκετές

μεταλλάξεις λόγω μιας περιοχής διαδοχικών αλληλουχιών TGGGG, που φαίνεται να σχετίζεται και με μεταλλάξεις σε γονίδια αιμοσφαιρινών. Δεν έχει ξεκαθαριστεί ακόμη όμως το γεγονός αυτό, καθώς παρατηρείται να μην υπάρχει ίδια συχνότητα μεταλλάξεων της συγκεκριμένης περιοχής σε διάφορες χώρες (Iris Schrijver, 2004). Η εξάπλωση της μετάλλαξης αυτής, είναι το πιο πιθανό λοιπόν, να προκύπτει από το «φαινόμενο του ιδρυτή». Το φαινόμενο του ιδρυτή στην ουσία σημαίνει ότι ένα άτομο εμφάνισε τη μετάλλαξη αυτή μέσα σε έναν πληθυσμό και στη διάρκεια των γενεών η συχνότητα της μετάλλαξης αυτής μεγάλωσε ώσπου πολλά μέλη παρουσίασαν την ίδια μετάλλαξη στο γενετικό τους υλικό (Kokotas H, et al).

Εκτός από το γονίδιο GJB2, μέσα στο γενετικό τόπο DFNB1, υπάρχει και το GJB6, που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη κοννεξίνη 30. Στην περιοχή αυτήν, η συχνότερη μετάλλαξη που φαίνεται να υπάρχει είναι μια έλλειψη 300.000 ζευγών βάσεων που όταν το άτομο είναι ομόζυγο προκαλεί μη συνδρομική βαρηκοΐα. Τα δύο γονίδια αυτά GJB2 και GJB6 βρίσκονται σε ελάχιστη απόσταση μεταξύ τους, μόνο 35.000 ζεύγη βάσεων με το GJB2 να εντοπίζεται προς τη μεριά του κεντρομεριδίου. Το γονίδιο GJB6 ομοιάζει πολύ με το GJB2 με τη διαφορά όμως ότι δεν εμπεριέχει ιντρόνια. Και τα δύο γονίδια εκδηλώνονται στον κοχλία. Τα πρωτεϊνικά τους παράγωγα μπορούν να ενωθούν και να σχηματίσουν μεγάλα κανάλια ιόντων στην κυτταρική μεμβράνη και να λειτουργούν ως παράγοντες ρύθμισης της συγκέντρωσης των ιόντων ασβεστίου στο έσω ους. Ποντίκια με ανεπάρκεια κοννεξίνης 30 παρουσιάζουν πολύ σοβαρού βαθμού βαρηκοΐα από τη στιγμή της γέννησης. Υπάρχει πιθανότητα όμως η έλλειψη μιας τόσο μεγάλης περιοχής που παρουσιάζεται στο γενετικό τόπο αυτόν να έχει επίπτωση και στην έκφραση του GJB2 γιατί μπορεί να περιέχει κάποια ρυθμιστική περιοχή για την έκφρασή του (Iris Schrijver, 2004). Δεύτερη μετάλλαξη στην GJB6 εμφανίζει το 8% των ατόμων με μετάλλαξη στην περιοχή GJB2. Να σημειωθεί ότι ασθενής που παρουσιάζει ετεροζυγωτία σε ταυτόχρονη μετάλλαξη σε GJB2 και GJB6 παρουσιάζει μη συνδρομική βαρηκοΐα (Maj Gen Venkatesh, et al, 2015).

B) DFNB2

Ο γενετικός τόπος αυτός χαρτογραφήθηκε στο χρωμόσωμα 11q13 και περιέχει το γονίδιο MYO7A. Η μετάλλαξη στο γονίδιο MYO7A που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη μυοσίνη VIIA βρέθηκε ότι συνδέεται με την εκδήλωση μη συνδρομικής βαρηκοΐας είτε προγλωσσικής είτε μεταγλωσσικής, μη συγκεκριμένου βαθμού και είναι εμφανές ότι υπάρχει άμεση συσχέτιση μεταξύ φαινοτύπου και γονοτύπου. Η πλειοψηφία των ατόμων

με τη μετάλλαξη αυτή εμφανίζουν προϊούσα νευροαισθητήρια βαρηκοΐα, δυσλειτουργία αιθούσης και αμφιβληστροειδοπάθεια. Η εν λόγω κλινική εικόνα συνδέεται με το σύνδρομο Usher1B. Επίσης μια μετάλλαξη στο γονίδιο MYO7A μπορεί να ευθύνεται για την εκδήλωση αυτοσωμικά επικρατούς μη συνδρομικής βαρηκοΐας που σχετίζεται με τον γενετικό τόπο DFN11.

Η μυσίνη, η πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το γονίδιο MYO7A, ανήκει σε μια οικογένεια πρωτεϊνών μεταφοράς μορίων που κάνει χρήση ενέργειας από το ATP και κινείται πάνω σε ινίδια ακτίνης. Φυσιολογικά εκφράζεται στο αναπτυσσόμενο νευροεπιθήλιο του έσω ωτός. Η μετάλλαξη στο γονίδιο αυτό δείχνει να διαταράζει τη μορφογένεση των στερεοσιλλίων προκαλώντας δυσλειτουργία του αιθουσαίου συστήματος και μη συνδρομική βαρηκοΐα (Simon Angeli, et al, 2012).

Γ) DFNB3

Από ένα απομονωμένο χωριό στην Ινδονησία, όπου το 2% των κατοίκων είχε προβλήματα ακοής ήταν η πρώτη περίπτωση για βαρηκοΐα που συσχετιζόταν με μετάλλαξη στο γενετικό τόπο DFNB3. Αυτό που ανακαλύφθηκε είναι ότι η μετάλλαξη που είναι υπεύθυνη, εντοπίζεται στο γονίδιο MYO15A που κωδικοποιεί τη πρωτεΐνη XVa. Άλλες 24 μεταλλάξεις έχουν σημειωθεί έκτοτε που συνδέονται με αυτόν το γονιδιακό τόπο. Το γονίδιο MYO15A έχει μήκος 71 kbp, περιέχει 66 εξώνια που κωδικοποιούν πρωτεΐνη μήκους 3350 αμινοξέων στην μεγαλύτερη μορφή της και το γονίδιο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 17p11.2 (Vona Barbara, et al, 2015).

Δ) DFN4

Το γονίδιο της πεντρίνης (PDS) ή διαφορετικά SLC26A4 εδράζει στον γενετικό τόπο DFN4 στο 7q31. Επρόκειτο για μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη που παίζει ρόλο διαύλου ιόντων, επιτρέποντας έτσι τη διατήρηση της ιοντικής ισορροπίας και την κυτταρική αλληλεπίδραση. Υπεύθυνες και για το σύνδρομο Pendred στο 10% θεωρούνται οι μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό. Η πετρίνη (PDS) υπάρχει στον ενδολεμφικό σάκο και πόρο και παίζει σημαντικό ρόλο στην ομοιοστάση της ενδολέμφου. Τα άτομα με τη μετάλλαξη αυτή παρουσιάζουν δυσπλασία του Mondini, διευρυμένο υδραγωγό της αίθουσας,

ανωμαλίες κροταφικού οστού καθώς και βαρηκοΐα, προγλωσσική ή μεταγλωσσική που μπορεί να είναι είτε προϊούσα είτε σταθερή (Vona Barbara, et al, 2015).

E) DFNB 7/11

Μεταλλάξεις στο γενετικό τόπο DFNB7/11 έχουν ως συνέπεια τη μετάλλαξη στο TMC1 γονίδιο που εδράζεται στο χρωμόσωμα 9q13-q21 (Duygu Duman & Mustafa Tekin A, 2013). Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί μια σταθερή διαμεμβρανική πρωτεΐνη δεμένη στην κυτταρική μεμβράνη και μπορεί να λειτουργεί σαν σύνδεσμος, μεταφορέας, δίαυλος κλπ που συμμετέχει στην ομαλή λειτουργία των τριχωτών κυττάρων. Η μετάλλαξη c.100C>T συγκεκριμένα κατέχει περισσότερο από το 40% των μεταλλάξεων του εν λόγω γονιδίου. Τα άτομα με τη μετάλλαξη αυτή εμφανίζουν μια προγλωσσική βαρηκοΐα πολύ μεγάλου βαθμού (Simon Angeli, et al, 2012).

Z) DFNB9

Η μετάλλαξη στο γονίδιο OTOF που εντοπίζεται στον γενετικό τόπο DFNB9 είναι υπεύθυνη για την εκδήλωση μιας αυτοσωμικά υπολειπόμενης μη συνδρομικής βαρηκοΐας και για την εμφάνιση της ακουστικής νευροπάθειας. Η πάθηση έχει ως χαρακτηριστικά την παρουσία ωτοακουστικών εκπομπών και ανώμαλων ή απουσία κυμάτων στο ABR. Πρόκειται για μεταλλάξεις που ευθύνονται για το 2-3% της εκδήλωσης της μη συνδρομικής βαρηκοΐας. Η otoferlin λειτουργικώς είναι μια πρωτεΐνη που συμβάλλουν στο σχηματισμό των συναπτικών κυστιδίων (Maj Gen Venkatesh, et al, 2015).

Τουλάχιστον 42 μεταλλάξεις έχουν αναγνωρισθεί συνολικά, στο γονίδιο OTOF σε 104 οικογένειες με άτομα που εμφάνιζαν νευροαισθητήρια βαρηκοΐα. Μια από αυτές τις μεταλλάξεις, η p.G829X εντοπίζεται πολύ συχνά σε Αργεντίνους και Ισπανούς, σε σημείο που σχεδόν τα μισά περιστατικά βαρηκοΐας που οφείλονται σε μετάλλαξη του γενετικού τόπου DFNB9 να έχουν αυτή την εν λόγω μετάλλαξη (Charles D. Bluestone, et al, 2014).

Τα άτομα με μετάλλαξη στον τόπο DFNB9 παρουσιάζουν συνήθως προγλωσσική βαρηκοΐα πολύ σοβαρού βαθμού, που δημιουργεί διαταραχές και στην ανάπτυξη της ομιλίας. Η ακουστική νευροπάθεια, για παράδειγμα, στους ισπανικούς πληθυσμούς παρουσιάζεται στο 56,5% των περιστατικών με μετάλλαξη στο DFNB9 με δύο μεταλλαγμένα αλληλόμορφα στο OTOF. Το ποσοστό αυτό όμως, υπολογίζεται να είναι μεγαλύτερο στην

πραγματικότητα επειδή δε γίνονται οι τυπικές μετρήσεις σε όλες τις περιπτώσεις (Charles D. Bluestone, et al, 2014) (Simon Angeli, et al, 2012).

H) DFN12

Στον γενετικό τόπο DFN12 εντοπίζεται το γονίδιο CDH23, που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη cadherin 23, που συμμετέχει στη δομή των τριχωτών κυττάρων και ειδικά αποτελεί μια συγκολλητική πρωτεΐνη που συνδέει τις άκρες των στερεοσιλλίων των τριχωτών κυττάρων μεταξύ τους για να κινούνται συγχρονισμένα. Μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό είναι υπεύθυνες για το σύνδρομο Usher1D που χαρακτηρίζεται από πολύ μεγάλου βαθμού νευροαισθητήρια βαρηκοΐα, διαταραχές λειτουργίας του λαβυρίνθου, αμφιβληστροειδοπάθεια, ενώ οι ασθενείς με μετάλλαξη στο DFN12 μπορεί να εκδηλώσουν βαρηκοΐα μεσαίου έως πολύ μεγάλου βαθμού. Αυτό εξηγείται από το γεγονός ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν missense μεταλλάξεις ενώ οι ασθενείς που νοσούν από το σύνδρομο Usher έχουν missense, splice-site ή nonsense μεταλλάξεις (Charles D. Bluestone, et al, 2014) (Mathur Pranav, Yang Jun, 2015).

4.1.2.4. Αυτοσωμικά επικρατής μη συνδρομική βαρηκοΐα

A) DFNA2

Μεταλλάξεις στον γενετικό τόπο DFNA2 όπου εντοπίζεται το γονίδιο KCNQ ευθύνονται για τη μη συνδρομική βαρηκοΐα που κληρονομείται με αυτοσωμικά επικρατή τρόπο. Το γονίδιο KCNQ κωδικοποιεί μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη, ένα κανάλι ιόντων καλίου, που σχηματίζεται από 6 περιοχές, η οποία συμβάλλει μέσω της ανταλλαγής ιόντων στη διατήρηση της ιοντικής ισορροπίας και την κυτταρική αλληλεπίδραση. Στην τέταρτη περιοχή εντοπίζεται ένας αισθητήρας διαφοράς δυναμικού και με την αλλαγή της τάσης λαμβάνει χώρα αλλαγή της στερεοδιάταξης, ώστε να ανοίξει το κανάλι. Για να δημιουργηθούν λειτουργικά κανάλια συνδέονται τέσσερις υπομονάδες KCNQ4 για να οργανώσουν ένα τετραμερές. Η G285S είναι η πρώτη μετάλλαξη του γονιδίου KCNQ4 που δημιουργήθηκε από KO (knockout) ποντίκια για το συγκεκριμένο γονίδιο. Η αντικατάσταση από γλυκίνη μιας σερίνης προκαλεί δημιουργία μη λειτουργικού καναλιού με αποτέλεσμα

τη διακοπή ανακύκλωσης των ιόντων καλίου στην ενδόλεμφο. Αυτό προκαλεί κυτταρικό θάνατο και απόπτωση των έξω τριχωτών κυττάρων. Τα άτομα με αυτή τη μετάλλαξη εμφανίζουν προοδευτική βαρηκοΐα που επηρεάζει κυρίως τις υψηλές συχνότητες (Charles D. Bluestone, et al, 2014).

B) DFNA9

Η μη συνδρομική αυτοσωμικά επικρατής νευροαισθητήρια βαρηκοΐα που προκαλείται από μεταλλάξεις του γενετικού τόπου DFNA9 στον οποίον βρίσκεται το γονίδιο COCH στο χρωμόσωμα 14q12 είναι σπάνια. Οι μεταλλάξεις στο DFNA9 σχετίζονται πιο πολύ με εκδηλώσεις από το αιθουσαίο σύστημα. Το γονίδιο COCH κωδικοποιεί την πρωτεΐνη κοχλίνη, που εκφράζεται σε τεράστιο ποσοστό στα κύτταρα του έσω ωτός, αλλά η λειτουργία της δεν έχει ακόμη διευκρινιστή. Πιθανότατα να συνδέεται με τη συμβολή στη δομική σταθερότητα του έσω ωτός ή με αντιμικροβιακή δράση (Charles D. Bluestone, et al, 2014) .

Οι πιο πολλές μεταλλάξεις του γενετικού τόπου DFNA9 συνδέονται με την LCCL περιοχή, που πιθανότατα να σχετίζεται με τη αντιμικροβιακή ιδιότητα της πρωτεΐνης ή με την δομή της. Το p.P51S είναι το συχνότερο μεταλλαγμένο αλληλόμορφο της συγκεκριμένης περιοχής που έχει εντοπιστεί σε πάνω από 17 οικογένειες από τις χώρες της Νότιας Ευρώπης. Στις χώρες αυτές διαπιστώθηκε ότι στους ασθενείς αυτούς το αιθουσαίο σύστημα είναι εκείνο που προσβάλεται γρηγορότερα, ενώ αρχικά η βαρηκοΐα αφορά μόνο τις υψηλές συχνότητες μέχρι να εξελιχθεί σταδιακά σε όλες τις συχνότητες σε βαρηκοΐα μεγάλου βαθμού με ρυθμό περίπου 1,8-24 db το χρόνο (Iris Schrijver, 2004).

Γ) DFNA8/12

Η βαρηκοΐα που προκαλείται από μετάλλαξη του γενετικού τόπου DFNA8/12 θεωρείται σπάνια μεταξύ των περιπτώσεων επικρατούς κληρονόμησης. Εδώ οι συχνότητες που εκδηλώνουν βλάβη είναι οι μεσαίες και η βαρηκοΐα είναι συγγενής και μη προοδευτική. Η σοβαρότητα διακυμαίνεται από μέτρια έως σοβαρή με απώλεια ακοής έντασης σχεδόν 51 dB. Το γονίδιο που εντοπίζεται στο γενετικό τόπο που συνδέεται με τη βαρηκοΐα είναι το TECTA, που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη α-tectorin, η οποία ταυτίστηκε σε μια οικογένεια από το Βέλγιο (DFNA12) και από την Αυστρία (DFNA8). Και στις δύο

οικογένειες υπάρχει μετάλλαξη τύπου missense που δείχνει ότι οδηγεί σε διαταραχή της δομής της καλυπτήριας μεμβράνης του έσω ωτός.

Η πρωτεΐνη α-τεκτορίνη είναι η κύρια δομική πρωτεΐνη μη σχετική με κολλαγόνο της καλυπτήριας μεμβράνης. Αν δε μεταφραστεί σωστά η tectorin πρωτεΐνη, τότε παρουσιάζεται ελλειπτική ευαισθησία ταλάντωσης των έσω τριχωτών κυττάρων και αύξηση των νευρικών ουδών. Επιπλέον, το γονίδιο TECTA δείχνει να σχετίζεται και με την εκδήλωση αυτοσωμικά υπολειπόμενης μη συνδρομικής βαρηκοΐας στο γενετικό τόπο DFNB21. Σε αυτές τις οικογένειες η βαρηκοΐα είναι συγγενής και δεν περιορίζεται μόνο στις μεσαίες συχνότητες, αφορά όλες τις συχνότητες και είναι σοβαρού έως πολύ σοβαρού βαθμού (Charles D. Bluestone, et al, 2014).

Δ) DFNA13

Μεταλλάξεις στον γενετικό τόπο DFNA13 όπου εντοπίζεται το γονίδιο COL11A2 οδηγούν στην εκδήλωση επικρατούς μη συνδρομικής βαρηκοΐας που αφορά τις μεσαίες συχνότητες. Το γονίδιο COL11A2 κωδικοποιεί το κολλαγόνο της καλυπτήριας μεμβράνης του έσω ους. Αυτή η μετάλλαξη είναι δυνατόν να συνυπάρχει και σε συνδυασμό με τη μετάλλαξη στο γονίδιο TECTA προκαλώντας αποδιοργάνωση της καλυπτήριας μεμβράνης του έσω ους (Iris Schrijver, 2004) (Anna M. H. Korver, et al, 2016) (A Eliot Shearer, et al, 2017).

Ε) DFNA6/14/38

Μεταλλάξεις στο γονίδιο WFS1 (Wolfram syndrome 1) είναι η συχνότερη αιτία εκδήλωσης νευροαισθητήριας βαρηκοΐας στις χαμηλές συχνότητες. Το γονίδιο WFS1 που εδράζεται στο γενετικό τόπο DFNA6/14/38 αναγνωρίστηκε επειδή προκαλεί το σύνδρομο Wolfram (WS) που χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη, κώφωσης, ατροφίας οφθαλμού και κληρονομείται με αυτοσωμικά υπολειπόμενο τρόπο. Αργότερα, στο γονίδιο WFS1 εντοπίστηκαν και άλλες μεταλλάξεις που είναι υπεύθυνες για την εκδήλωση μη συνδρομικής βαρηκοΐας που κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο σε έξι οικογένειες που παρουσίαζαν καθυστερημένα, αργά εξελισσόμενη νευροαισθητήρια βαρηκοΐα στις χαμηλές συχνότητες. Οι οικογένειες αυτές διαβίβαζαν μεταλλάξεις τύπου missense σε περιοχή του γονιδίου που κωδικοποιεί περιοχή του καρβοξυτελικού άκρου (Iris Schrijver, 2004) (A Eliot Shearer, et al, 2017).

Διάφορες μελέτες σε οικογένειες που παρουσιάζουν τη βαρηκοΐα αυτή αποδεικνύουν ότι οι μεταλλάξεις στο γονίδιο WSF1 είναι κοινές. Περισσότερες από 26 διαφορετικές μεταλλάξεις που ευθύνονται για μη συνδρομική βαρηκοΐα έχουν αναγνωριστεί σήμερα γι'αυτόν τον γενετικό τόπο, ενώ για το σύνδρομο WS έχουν ταυτιστεί περισσότερες από 110 μεταλλάξεις. Συγκριτικά με τις μη ενεργές μεταλλάξεις missense που ενοχοποιούνται για τη μη συνδρομική βαρηκοΐα, οι μεταλλάξεις για το WS είναι ανενεργές μεταλλάξεις και δεν βρίσκονται μόνο σε μια καθορισμένη περιοχή μέσα στην πρωτεΐνη.

Η πρωτεΐνη wolframin συμπεριλαμβάνει 9 διαμεμβρανικές περιοχές και η λειτουργία της συνδέεται με την εκδήλωση σακχαρώδη διαβήτη στο σύνδρομο WS. Η πρωτεΐνη αυτή, σε ποντίκια που λείπει το γονίδιο WFS1, ενεργεί ως κανάλι ιόντων ασβεστίου του ενδοπλασματικού δικτύου και θεωρείται αναγκαία για τη συντήρηση της ομοιόστασης στα παγκρεατικά β-κύτταρα. Η λειτουργία της wolframin στο έσω ους και οι μηχανισμοί με τους οποίους μια μετάλλαξη επιφέρει μη συνδρομική βαρηκοΐα δεν έχουν ξεκαθαριστοί ακόμα δυστυχώς. Εντούτοις, η έκφραση του γονιδίου έχει βρεθεί στον κοχλία του ποντικίου σε διάφορα αναπτυξιακά του στάδια και σε πολλά κύτταρα όπως στο σπειροειδές γάγγλιο, στα έξω και έσω τριχωτά κύτταρα κλπ (Charles D. Bluestone, et al, 2014).

4.1.2.5. Φυλοσύνδετη μη συνδρομική βαρηκοΐα

Αν και μόνο το 1,7% της βαρηκοΐας στα παιδιά σχετίζεται με ένα γονίδιο που βρίσκεται στο X χρωμόσωμα, παρ' όλ' αυτά υπάρχουν 28 γνωστά σύνδρομα που είναι συνδεδεμένα με το X τρόπο κληρονομησης και εκδηλώνουν στο φαινότυπο τους σοβαρού βαθμού βαρηκοΐα έως και κώφωση. Ως τέτοια παραδείγματα αναφέρονται τα σύνδρομα Norrie και το MohrTranebjaerg. Πέντε γονιδιακοί τόποι και ένα γονίδιο έχουν ανακαλυφθεί έως στιγμής να είναι υπεύθυνα για τη μη συνδρομική βαρηκοΐα που οφείλεται στο X χρωμόσωμα. Ο γονιδιακός τόπος DFN1 επαναμελετήθηκε και βρέθηκε να υπάρχει και διανοητική υστέρηση μαζί με την εμφάνιση της βαρηκοΐας.

A) DFN3

Η βαρηκοΐα στο γενετικό τόπο 3 του X χρωμοσώματος αποτελεί μια από τις συχνότερες μορφές νευροαισθητήριας μη συνδρομικής βαρηκοΐας (0,8%) που οφείλεται σε

μεταλλάξεις στο γονίδιο POU3F4. Στην πλειοψηφία η DFN3 βαρηκοΐα είναι σοβαρού βαθμού νευροαισθητήρια με ή χωρίς αγωγιμότητας. Πολύ συχνά η βαρηκοΐα αγωγιμότητας δεν είναι αντιληπτή λόγω του πολύ μεγάλου βαθμού νευροαισθητήριας βαρηκοΐας. Οι μεταλλάξεις στο γονιδιακό τόπο DFN3 έχουν ως συνέπεια την καθήλωση του αναβολέα, που μιμούται την ωτοσκληρύωση πράγμα που οδηγεί σε gusher περίεμφου κατά τη διάρκεια ενός χειρουργείου για αλλαγή του αναβολέα με πιστόνι και τη διεύρυνση του έσω ακουστικού πόρου. Ο γονιδιακός τόπος DFN3 βρίσκεται στην περιοχή Xq21. Αυτό που λαμβάνει χώρα στο εν λόγω γενετικό τόπο είναι η διαγραφή βάσεων του γονιδίου. Οι περισσότερες διαγραφές αυτές είναι 400-900 kb πάνω από την πλευρά του γονιδίου POU3F4 και αυτή η περιοχή δείχνει να παίζει ρόλο ρυθμιστικού hotspot για την εδήλωση του γονιδίου. Φαινοτυπικά παρουσιάζεται μυϊκή δυστροφία σχεδόν ίδια με αυτή του Duchenne και άλλες X χρωμοσωμικές ανωμαλίες εάν γίνει διαγραφή βάσεων παραπάνω από 50% της συγκεκριμένης περιοχής (Charles D. Bluestone, et al, 2014).

4.1.2.6. Μιτοχονδριακή βαρηκοΐα

4.1.2.6.1. Μεταλλαγές του μιτοχονδριακού DNA

Στη βάση δεδομένων του μιτοχονδριακού DNA του ανθρώπου MITOMAP (<http://www.mitomap.org/>) συλλέγονται οι μιτοχονδριακές μεταλλαγές, οι οποίες γενικότερα διαχωρίζονται σε μεγάλες ανακατατάξεις και σε μεταλλαγές που περιορίζονται σε περιορισμένο αριθμό ζυγών βάσεων. Από τις τελευταίες, η πλειοψηφία αφορά σε σημειακές μεταλλαγές. Οι περισσότερες εισαγωγές, ελλείψεις, διπλασιασμοί, αναστροφές ή άλλες σύνθετες ανακατατάξεις, περιλαμβάνουν αρκετά γονίδια, αφού τα μιτοχονδριακά γονίδια βρίσκονται πολύ κοντά το ένα με το άλλο (37 γονίδια σε 16,5 kb). Οι νουκλεοτιδικές αντικαταστάσεις του μιτοχονδριακού DNA κληρονομούνται από την μητέρα μόνο. Οι σημειακές μεταλλαγές του μιτοχονδριακού DNA μπορούν να εμφανίζονται σε όλα τα γονίδια και οι συνέπειες τους εξαρτώνται από τις αλλαγές που επιφέρουν στα προϊόντα των γονιδίων αυτών, από το εύρος των ιστών που φέρουν τις μεταλλαγές, τη μεταβολή της παραγωγής ATP στους ιστούς αυτούς, άλλους πολυμορφισμούς του μιτοχονδριακού DNA (Lamminen T, et al, 1997) (Howell N, et al, 2003a), από περιβαλλοντικούς παράγοντες (Estivill X, et al, 1998), καθώς επίσης και από παράγοντες που κωδικοποιούνται από τον πυρήνα και αλληλεπιδρούν με τα προϊόντα των γονιδίων του μιτοχονδριακού DNA (Bykhovskaya Y, et al, 2000) (Sasarman F, et al, 2002).

4.1.2.6.1.1 Ετεροπλασμία

Πολλές σημειακές μεταλλαγές του μιτοχονδριακού DNA είναι ετεροπλασμικές, δηλαδή μόρια φυσιολογικού και μόρια μεταλλαγμένου μιτοχονδριακού DNA μπορούν να βρίσκονται μαζί στα κύτταρα και στα μιτοχόνδρια σε διάφορες ποσότητες. Παθολογική κλινική εικόνα εκδηλώνεται όταν η ποσότητα του μεταλλαγμένου μιτοχονδριακού DNA ξεπεράσει το όριο στο οποίο οι συνέπειες των μεταλλαγών του δεν περιορίζονται πλέον από τη συνύπαρξη φυσιολογικού μιτοχονδριακού DNA (Rossignol R, et al, 2003). Σε μελέτες *in vitro* φάνηκε ότι οι περισσότερες μεταλλαγές του μιτοχονδριακού DNA είναι ιδιαίτερα υπολειπόμενες. Με λίγα λόγια, τα κύτταρα είναι ανεκτικά σε υψηλά επίπεδα μεταλλαγμένου μιτοχονδριακού DNA (70–90%) και μόνο από τα επίπεδα αυτά και πάνω εμφανίζουν βλάβες στην αναπνευστική αλυσίδα. Τα ακριβή όρια της βιοχημικής έκφρασης διαφέρουν από ιστό σε ιστό και από μεταλλαγή σε μεταλλαγή (Chinnery PF, et al, 1997) (White SL, et al, 1999). Πρέπει να αναφερθεί ότι:

1. Οι παθογενείς μεταλλαγές αντιμετωπίζουν ισχυρή αρνητική επιλογή σε εξελικτική βάση, οπότε και είναι σχετικά πρόσφατες εξελικτικά (Abe S, et al, 1998) (Hutchinson TP, et al, 2001) (Howell N, et al, 2003b) (Torroni A, et al, 2003).
2. Οι θέσεις στην αλληλουχία του μιτοχονδριακού DNA που είναι λειτουργικά σημαντικές, εμφανίζουν συντηρητικότητα μεταξύ των ειδών, επιβεβαιώνοντας το ρόλο της φυσικής επιλογής εναντίον των μεταλλαγών.
3. Μπορεί να είναι εφικτό να συμπεράνουμε την παθογένεια μιας μεταλλαγής από τις επιπτώσεις της στη δομή των προϊόντων των γονιδίων, π.χ. από τις φυσικοχημικές ιδιότητες των αμινοξέων που συμμετέχουν σε μία παρερμηνεύσιμη μεταλλαγή.
4. Τέλος, πολλές φορές ο συσχετισμός γονοτύπου – φαινοτύπου είναι τόσο ισχυρός που δεν αφήνει αμφιβολίες για την παθογένεια μιας μεταλλαγής.

Δύο είναι οι μηχανισμοί που μπορούν να αλλάξουν τα επίπεδα του φορτίου των μεταλλαγών *in vivo* σε κύτταρα ανθρώπου:

1) 'Χαλαρή αντιγραφή' (relaxed replication). Σε αντίθεση με το πυρηνικό DNA, το οποίο αντιγράφεται μία μόνο φορά σε κάθε κυτταρικό κύκλο, το μιτοχονδριακό DNA ανακυκλώνεται συνεχώς, ακόμα και στους ιστούς που δε διαιρούνται (Bogenhagen & Clayton, 1997). Η αντιγραφή είναι 'χαλαρή', αφού γίνεται ανεξάρτητα από τον κυτταρικό κύκλο. Από τη στιγμή που ορισμένα μόρια επιλέγονται για ανακύκλωση, αυτό σημαίνει ότι σε ένα ετεροπλασμικό κύτταρο η αναλογία του φυσιολογικού προς το μεταλλαγμένο

μιτοχονδριακό DNA μπορεί να αλλάζει σε μία χρονική περίοδο (Birky, 1994) (Chinnery & Samuels, 1999). Ο μηχανισμός αυτός μπορεί να ευθύνεται για τις αλλαγές στην ετεροπλασμία που παρατηρείται σε μετα- μιτωτικούς ιστούς όπως οι σκελετικοί μύες και τα μυελικά κύτταρα (Chinnery & Samuels, 1999). Οι ιστοί αυτοί είναι που φέρουν το παθολογικό βάρος σε ασθενείς που πάσχουν από μιτοχονδριακές παθήσεις.

2) 'Βλαστητικός διαχωρισμός' (vegetative segregation). Ο άνισος διαχωρισμός του μεταλλαγμένου και του φυσιολογικού μιτοχονδριακού DNA κατά την κυτταρική διαίρεση μπορεί να αλλάζει τα επίπεδα της ετεροπλασμίας σε έναν πολλαπλασιαζόμενο ιστό (Birky, 1994), όπως τα λευκοκύτταρα του αίματος ή τα κύτταρα σε καλλιέργεια (Lehtinen, et al, 2000). Σε μη διαιρούμενους ιστούς, και οι δύο μηχανισμοί μπορεί να προλαμβάνουν τη συσσώρευση σωματικών μεταλλαγών, αλλά μπορεί και να οδηγήσουν σε πολύ υψηλά επίπεδα μεταλλαγών μέσα σε κάποια κύτταρα (Elson, et al, 2001b) (Lehtinen, et al, 2000).

4.1.2.6.1.2. Μητρική κληρονομικότητα και επίκτητες μεταλλαγές

Το μιτοχονδριακό DNA διαβιβάζεται μόνο μέσω της μητρικής γενεαλογικής γραμμής (Giles RE, et al, 1980). Οι μεταλλαγές του μιτοχονδριακού DNA είναι είτε επίκτητες, είτε κληρονομούμενες. Να σημειωθεί ότι οι κληρονομούμενες μεταλλαγές είναι σχεδόν πάντα σημειακές μεταλλαγές και όχι μεγάλες ανακατατάξεις όπως ελλείψεις ή διπλασιασμοί. Πιθανότατα η γενεαλογική γραμμή δεν ανέχεται μεγάλες ανακατατάξεις του μιτοχονδριακού DNA, γι' αυτό και οι ελλείψεις είναι πάντα επίκτητες και ετεροπλασμικές. Οι σημειακές μεταλλαγές μπορεί να είναι επίκτητες ή κληρονομούμενες και να παρουσιάζουν ετεροπλασμία ή ομοπλασμία. Η συχνότητα των επίκτητων μεταλλαγών και η συμβολή τους στα νοσήματα έχει υποτιμηθεί επειδή αυτές είναι παρούσες μόνο σε μωσαϊκισμό και συνήθως δεν εντοπίζονται στο πυρηνικό DNA.

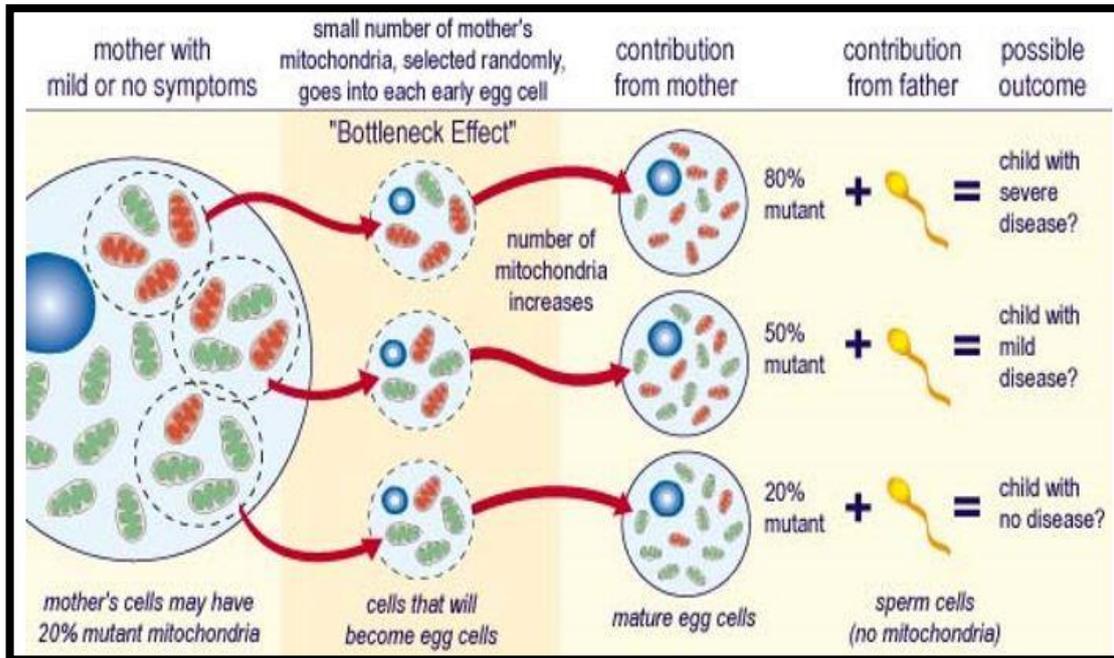
Υπάρχουν ενδείξεις που υποδηλώνουν ότι η διαρροή πατρικού μιτοχονδριακού DNA είναι σπάνια και ακόμα και αν συμβεί, είναι σχεδόν απίθανο να υπάρξει σημαντικός ανασυνδυασμός μεταξύ του πατρικού και του μητρικού μιτοχονδριακού DNA (Chinnery, 2006). Δεν έχουν ακόμα καθοριστεί οι ακριβείς μοριακοί μηχανισμοί πίσω από την αυστηρή μητρική διαβίβαση του μιτοχονδριακού DNA. Αρχικά πιστευόταν ότι τα πατρικά μιτοχόνδρια δεν προσχωρούσαν στο ωοκύτταρο, αλλά τελικά φαίνεται πως δεν είναι αυτή η αιτία. Έχουν εντοπισθεί πατρικά μόρια μιτοχονδριακού DNA σε πρώιμα προεμφυτευτικά έμβρυα ανθρώπου τα οποία καταστρέφονται με κάποιο μηχανισμό (Sutovsky P, et al, 1999).

4.1.2.6.1.3. Κληρονομικότητα και το φαινόμενο του μπουκαλιού

Ταχείες ενδογενεαλογικές αλλαγές του μιτοχονδριακού γονοτύπου μέσω διαβίβασης μεταλλαγών του μιτοχονδριακού DNA παρατηρήθηκαν αρχικά σε αγελάδες Holstein (Upholt WB & Dawid IB, 1977) (Hauswirth WW & Lairis PJ, 1982) (Olivo PD, et al, 1983). Μετέπειτα ακολούθησαν παρόμοιες μελέτες διαβίβασης παθογενών μεταλλαγών του μιτοχονδριακού DNA σε θηλαστικά και στον άνθρωπο (Holt IJ, et al, 1989) (Vilkki J, et al, 1990) (Larsson NG, et al, 1992). Οι έρευνες αυτές οδήγησαν στο συμπέρασμα πως μόνο ένας μικρός αριθμός μορίων μιτοχονδριακού DNA περνούν από τη μητέρα στο παιδί, κάτι που περιγράφεται ως 'φαινόμενο του μπουκαλιού' ('Bottleneck effect') (Hauswirth WW & Lairis PJ, 1982) (Εικόνα 20). Η γνώση μας για το φαινόμενο αυξήθηκε σημαντικά έπειτα από μελέτες σε ποντίκια που εμφάνιζαν ετεροπλασμία και διαβίβαζαν ουδέτερους πολυμορφισμούς του μιτοχονδριακού DNA (Jenuith JP , et al, 1996) (Meirelles FV & Smith LC, 1997) (Meirelles FV & Smith LC, 1998). Μετρώντας τα επί τοις εκατό ποσοστά της ετεροπλασμίας στους απογόνους και συγκρίνοντας με τα αντίστοιχα επίπεδα σε ωοκύτταρα, οι Jenuith et al. (1996) έδειξαν ότι τα επίπεδα της ετεροπλασμίας μεταξύ των απογόνων του ίδιου θηλυκού καθορίζονταν απο τυχαίους γενετικούς παράγοντες σε ένα πρώιμο στάδιο κατά την ωογένεση της μητέρας, πριν το σχηματισμό των πρώιμων ωοκυττάρων. Μεγάλες μελέτες γενεαλογικών δένδρων του ανθρώπου έδειξαν ότι οι ίδιοι μηχανισμοί συμμετέχουν κατά τη διαβίβαση παθογενών μεταλλαγών του μιτοχονδριακού DNA. Οι προσπάθειες να καθοριστεί το μέγεθος και οι μηχανισμοί πίσω από το φαινόμενο του μπουκαλιού υιοθέτησαν ένα μοντέλο μπουκαλιού πληθυσμιακής γενετικής (Wright S, 1969) (Ashley , et al, 1989) (Howell N, et al, 1992) (Marchington DR , et al, 1997) (Marchington DR, et al, 1998) (Poulton J , et al, 1998), ή ένα μοντέλο πιθανολογικής κατακράτησης που στηρίζεται σε παρατηρήσεις ενδογενεαλογικής ποικιλίας.

Τα μοντέλα αυτά μπορεί να κάνουν προγνώσεις σχετικά με τη συμπεριφορά του φαινομένου του μπουκαλιού σε συγκεκριμένα γενεαλογικά δένδρα, αλλά δεν περιγράφουν ακριβώς τη βιολογική διαδικασία. Συγκεκριμένα, δεν είναι δυνατό να γίνει διαχωρισμός μεταξύ ενός έντονου φαινομένου του μπουκαλιού και ενός πιο χαλαρού, που όμως και τα δύο μπορούν να προκαλέσουν την ίδια ποικιλομορφία στους απογόνους (Howell N, et al, 1992) (Marchington DR, et al, 1998). Επιπλέον, δεν είναι δυνατό να γνωρίζουμε αν το φαινόμενο του μπουκαλιού μπορεί να οφείλεται σε φυσικούς περιορισμούς των μορίων του μιτοχονδριακού DNA στα γεννητικά κύτταρα, στη φυσική

επιλογή μιας υποομάδας μορίων ή στον επιλεκτικό πολλαπλασιασμό μίας υποομάδας μορίων (Davis & Clayton, 1996).



Εικόνα 20: Το φαινόμενο του μπουκαλιού

Έχει υποστηριχθεί πως το φαινόμενο του μπουκαλιού είναι μία διαδικασία που εξελίχθηκε για να ελέγξει τη συσσώρευση ήπιων μεταλλαγών, όπως ορισμένες ελλείψεις και να προλάβει την εξαφάνιση της μητρικής γενεαλογικής γραμμής (Muller, 1964). Το φαινόμενο οδηγεί σε εξαφάνιση των περισσότερων νέων μεταλλαγών ή σε επιδιόρθωση κάποιων άλλων. Αν είναι βαριά επιβλαβείς, οι μεταλλαγές αυτές θα χαθούν μέσω της φυσικής επιλογής. Αν είναι ελαφρώς παθογενείς ή πραγματικά ουδέτερες, θα συνεισφέρουν στη μοριακή εξέλιξη του μιτοχονδριακού γονιδιώματος (Chinnery, 2006).

4.1.2.6.1.4. Συχνότητα και συσσώρευση μεταλλαγών του μιτοχονδριακού DNA

Είναι γνωστό ότι με την ηλικία τα κύτταρα συσσωρεύουν επίκτητες μεταλλαγές του μιτοχονδριακού DNA. Αυτό οφείλεται στην αφθονία των μορίων του μιτοχονδριακού DNA στα κύτταρα (περισσότερα από 100 ανά κύτταρο), στην υψηλή συχνότητα των μεταλλαγών του, η οποία είναι δεκαπλάσια εκείνης των μεταλλαγών του πυρηνικού DNA (Wallace, et al, 1987) και στην απουσία του ανασυνδυασμού και της επιδιόρθωσης του μιτοχονδριακού DNA. Ο ανασυνδυασμός στη μείωση επιταχύνει την εξάλειψη των

ελλείψεων του πυρηνικού DNA (Bachtrog, 2003), κάτι που δε συμβαίνει στο μιτοχονδριακό DNA όπου ο ανασυνδυασμός είναι είτε σπάνιος, είτε δεν υπάρχει καθόλου. Η υψηλή συχνότητα οφείλεται επίσης στην απουσία επιδιορθωτικών μηχανισμών για τις μεταλλαγές του μιτοχονδριακού DNA.

Το μιτοχονδριακό DNA δεν είναι μόνο εκτεθειμένο σε περιβαλλοντικούς παράγοντες που είναι και το πυρηνικό DNA, όπως η ακτινοβολίες, αλλά και επιπλέον στην οξειδωτική δράση από την απελευθέρωση υψηλών επιπέδων δραστικών μορφών οξυγόνου. Τελευταία, διάφορες θεωρίες γνωστές ως 'η επιβίωση του πιο αργού' και 'ανίκανα μιτοχόνδρια' έχουν περιγράψει πως τα ελαττωματικά μιτοχόνδρια που φέρουν μία μεταλλαγή μπορούν να διασωθούν μέσω προβαδίσματος που αποκτούν από την ίδια τη μεταλλαγή (De Grey, 2005).

4.1.2.6.1.5. Μιτοχονδριακά νοσήματα

Τουλάχιστον 200 παθογενείς μεταλλαγές έχουν ταυτοποιηθεί μέχρι σήμερα (MITOMAP, <http://www.mitomap.org/>). Επιπλέον, διαφορετικές μεταλλαγές του μιτοχονδριακού DNA μπορούν να συνεργάζονται για να ορίσουν την έκφραση μιας πάθησης (Lamminen T, et al, 1997) (Rahman S, et al, 1999) (Brown MD, et al, 2002) (Sudoyo H, et al, 2002). Τα μιτοχονδριακά νοσήματα οφείλονται σε μεταλλαγές σε ένα από τα 60 πυρηνικά γονίδια ή σε ένα από τα 37 μιτοχονδριακά γονίδια που κωδικοποιούν μιτοχονδριακές πρωτεΐνες. Επειδή και τα 37 μιτοχονδριακά γονίδια κωδικοποιούν πρωτεΐνες που συμμετέχουν στην οξειδωτική φωσφορυλίωση, όλα τα νοσήματα που προκαλούνται από μεταλλαγές του μιτοχονδριακού γονιδιώματος, παρουσιάζουν βλάβες στην οξειδωτική φωσφορυλίωση. Στις περισσότερες περιπτώσεις αυτό οδηγεί σε νόσους με πολλαπλά κλινικά συμπτώματα όπως το σύνδρομο Kearns-Sayer: KSS, NARP: νευροπάθεια, αταξία, μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια, το σύνδρομο MELAS: μιτοχονδριακή εγκεφαλομυοπάθεια, γαλακτική οξέωση και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια ή το σύνδρομο MERRF: μυοκλονική επιληψία με ερυθρές ρακκώδεις ίνες.

Παράλληλα, υπάρχουν και μιτοχονδριακά νοσήματα τα οποία δεν έχουν πολλαπλά συμπτώματα αλλά επηρεάζουν ένα μόνο όργανο, όπως π.χ. τον κοχλία. Τα πυρηνικά γονίδια που κωδικοποιούν μιτοχονδριακές πρωτεΐνες, δεν κωδικοποιούν μόνο πρωτεΐνες που ρυθμίζουν την οξειδωτική φωσφορυλίωση, αλλά και πρωτεΐνες που συμμετέχουν στην απελευθέρωση υψηλών επιπέδων δραστικών μορφών οξυγόνου και

στην απόπτωση. Αυτό σημαίνει ότι το εύρος των νοσημάτων που δημιουργούν οι μεταλλαγές των πυρηνικών μεταλλαγών είναι μεγάλο.

Η απελευθέρωση υψηλών επιπέδων δραστικών μορφών οξυγόνου προκαλεί βλάβες στους ιστούς, προκαλεί οξειδωση πρωτεϊνών και βλάβες στο μιτοχονδριακό DNA. Αυτό μπορεί να προκαλέσει επίκτητες μεταλλαγές στο μιτοχονδριακό γονιδίωμα οδηγώντας σε βλάβες στην οξειδωτική φωσφορυλίωση και στην απόπτωση και να προκαλέσει πρόσθετο οξειδωτικό stress. Είναι κατανοητό, ότι ο φαύλος κύκλος του αυξανόμενου οξειδωτικού stress, της ελαττωματικής οξειδωτικής φωσφορυλίωσης και της ανισόρροπης απόπτωσης, είναι η αιτία για τα περισσότερα μιτοχονδριακά νοσήματα (De Grey, 2005).

Στις παθήσεις που οφείλονται σε βλάβες στον έλεγχο του μιτοχονδριακού οξειδωτικού stress περιλαμβάνονται η αταξία Friedreich (μεταλλαγές του γονιδίου frataxin), η νόσος Parkinson (μεταλλαγές του γονιδίου DJ1) και η αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση (μεταλλαγές του γονιδίου SOD1). Η αταξία Friedreich οφείλεται σε απώλεια της λειτουργικότητας της μιτοχονδριακής πρωτεΐνης frataxin που δημιουργεί συσσώρευση σιδήρου στο μιτοχόνδριο και βλάβη στη λειτουργικότητα των πρωτεϊνών σιδήρου και θείου (FeS), οδηγώντας σε αυξημένο οξειδωτικό stress. Η οικογενής νόσος Parkinson μπορεί να οφείλεται σε μεταλλαγές σε δύο γονίδια που είναι σημαντικά για τον έλεγχο του οξειδωτικού stress, το DJ1-A (Yang, et al, 2005) και το PINK1 (Wang Q, et al, 2006). Επίσης, μεταλλαγές του γονιδίου SOD1 που σχετίζονται με την αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση, προκαλούν σημαντική αύξηση των ενδοκυτταρικών δραστικών μορφών O₂ (Said, et al, 2000)

Επίσης, γενετικές βλάβες της απόπτωσης μπορεί να οδηγούν σε μιτοχονδριακά νοσήματα. Οι μεταλλαγές του γονιδίου PINK1 που προκαλούν τη νόσο Parkinson είναι ένα παράδειγμα (Petit A, et al, 2005) (Park J, et al, 2006).

Πρόσφατα έγινε κατανοητό ότι υπάρχει επιπλέον μία κατηγορία μιτοχονδριακών νοσημάτων: εκείνα που οφείλονται σε μεταλλαγές σε πυρηνικά γονίδια που επηρεάζουν την σταθερότητα και αντιγραφή του μιτοχονδριακού DNA. Αυτές οδηγούν σε απώλεια μιτοχονδριακού DNA με αποτέλεσμα την εμφάνιση πολλών συνδρόμων που όλα μαζί αναφέρονται ως σύνδρομα διαγραφής/απώλειας του μιτοχονδριακού DNA, ή ως διαταραχές του πυρηνικού – μιτοχονδριακού ενδογενωμικού σήματος (Spinazzola & Zeviani, 2005). Στις νόσους αυτές περιλαμβάνεται η αυτοσωματική επικρατής προοδευτική εξωτερική οφθαλμοπληγία (adPEO) που παρουσιάζει μεταλλαγές στο πυρηνικό γονίδιο SLC25A4 και η μιτοχονδριακή νευρογαστροεντερική εγκεφαλομυοπάθεια (σύνδρομο MNGIE) με μεταλλαγές στο γονίδιο CFGF1. Πέρα από τα σύνδρομα, οι μεταλλαγές των 37

μιτοχονδριακών γονιδίων προκαλούν και μη συνδρομικά νοσήματα, όπως η νευροαισθητήρια, μη συνδρομική βαρηκοΐα.

4.1.2.6.1.6. Το πολυπαραγοντικό μοντέλο

Τα πιο κοινά νοσήματα στον άνθρωπο είναι πολυπαραγοντικά και εμφανίζουν ποικιλία γονιδίων που αλληλεπιδρούν με το περιβάλλον για να εμφανίσουν τελικά την κλινική εικόνα της νόσου. Είναι πλέον γνωστό, ότι αρκετές από αυτές τις κοινές νόσους, όπως η νόσος Alzheimer, η νόσος του Parkinson, η αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση, ο διαβήτης και η υπέρταση, εμφανίζουν κυρίως κληρονομικότητα από τη μητέρα, υποδηλώνοντας ότι υπάρχει συμμετοχή των μιτοχονδρίων στα συμπτώματα των νόσων αυτών (Wallace, 1994) (Wang Q, et al, 2004). Καθώς ο αριθμός των μιτοχονδριακών μεταλλαγών είναι μεγάλος και οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης του μιτοχονδριακού DNA είναι περιορισμένοι, με την ηλικία συσσωρεύονται πολλές μεταλλαγές στα μιτοχόνδρια. Περιβαλλοντολογικοί παράγοντες όπως η δίαιτα, τοξικοί παράγοντες κ.ά, συμβάλλουν περαιτέρω στην πτώση της λειτουργικότητας του μιτοχονδρίου με την ηλικία, με αποτέλεσμα την εκδήλωση της πάθησης σε μεγάλη ηλικία σχετικά. Άλλωστε, με βάση τη θεωρία του φαύλου κύκλου (De Grey AD , 2005), οι επίκτητες μεταλλαγές του μιτοχονδριακού DNA μπορούν να συσσωρεύονται με την ηλικία, καθώς κάθε μία από αυτές μπορεί να προκαλέσει επιπλέον βλάβες στη λειτουργικότητα του μιτοχονδρίου με τη δημιουργία νέων μιτοχονδριακών μεταλλαγών.

4.1.2.6.1.7. Ποικιλομορφία φαινοτύπου

Οι μεταλλαγές του μιτοχονδριακού DNA μπορούν να δημιουργηθούν αυθόρμητα σε μεγάλη συχνότητα και οι περισσότερες αλλαγές του γονιδιώματος είναι ουδέτεροι πολυμορφισμοί χωρίς κλινική σημασία. Γι'αυτό έχουν δημιουργηθεί ορισμένοι κανόνες σύμφωνα με τους οποίους αποδεικνύεται η παθογένεια μίας νέας μεταλλαγής του μιτοχονδριακού DNA (Di Mauro S & Davidzon, 2005). Αυτοί οι κανόνες είναι : 1) Η μεταλλαγή δεν θα πρέπει να είναι παρούσα σε υγιή άτομα του ίδιου εθνικού υπόβαθρου. 2) Η μεταλλαγή θα πρέπει να δημιουργεί αλλαγές σε ένα τμήμα του μιτοχονδριακού DNA το οποίο είναι συντηρητικό στην εξέλιξη και κατά συνέπεια σημαντικό λειτουργικά. 3) Η μεταλλαγή θα πρέπει να δημιουργεί μία ή περισσότερες βλάβες στην ενζυμική αλυσίδα της

αναπνοής ή βλάβες στη σύνθεση των μιτοχονδριακών πρωτεϊνών. 4) Θα πρέπει να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του βαθμού της ετεροπλασμίας και της βαρύτητας της κλινικής εικόνας, καθώς και συσχέτιση μεταξύ του βαθμού της ετεροπλασμίας και της κυτταρικής παθολογίας (Di Mauro S & Davidzon, 2005). Το τελευταίο κριτήριο πάντως, δεν είναι τόσο ισχυρό, αφού ο συσχετισμός δεν είναι πάντα τόσο αντιπροσωπευτικός. Επίσης, παρατηρούνται αλληλεπιδράσεις των πυρηνικών γονιδίων με περιβαλλοντικούς παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν τη βαρύτητα της νόσου, όπως για παράδειγμα η συχνή A1555G μεταλλαγή του μιτοχονδριακού DNA που προκαλεί νευροαισθητήρια μη συνδρομική βαρηκοΐα.

4.1.2.6.1.8. Μιτοχονδριακή βαρηκοΐα

Πολλές μεταλλαγές του μιτοχονδριακού DNA οδηγούν σε ανωμαλίες με πλούσια συμπτωματολογία, όπως τα σύνδρομα Kearns-Sayre=KSS, MELAS, NARP και το σύνδρομο MERRF, με κλινική εικόνα που μπορεί να περιλαμβάνει και βαρηκοΐα. Έχουν βρεθεί αρκετές σπάνιες μεταλλαγές των μιτοχονδριακών γονιδίων που έχουν σχέση με τη μη συνδρομική βαρηκοΐα. Συγκεκριμένα η μετάλλαξη 1555A>G έχει περιγραφεί περισσότερο και συνδέεται με την αυξημένη ευαισθησία σε αμινογλυκοσίδες βαρηκοΐα. Τα χαρακτηριστικά της είναι η προϊούσα μετρίου βαθμού βαρηκοΐα ιδίως στις υψηλές συχνότητες. Εκτός από τη A1555G μετάλλαξη, εμφανίζεται λιγότερο συχνά και η C1494T μετάλλαξη, ενώ και σε αυτήν την περίπτωση, η βαρηκοΐα που αναπτύσσεται είναι προοδευτική και μετρίου βαθμού (Bottger Erik C & Schacht Jochen, 2013).

Οι μιτοχονδριακές μεταλλάξεις πιθανότατα να παίζουν ρόλο και στην πρεσβυακουσία. Μηχανισμοί επιδιόρθωσης του μιτοχονδριακού γενετικού υλικού όπως συμβαίνει αντίστοιχα με το πυρηνικό DNA δεν υπάρχουν. Με το πέρασμα του χρόνου, τα συνεχόμενα λάθη τα οποία δεν επιδιορθώνονται στην αλυσίδα του DNA του μιτοχονδρίου έχουν ως αποτέλεσμα την συσσώρευση μεταλλάξεων που επηρεάζουν αρνητικά τη λειτουργία των μιτοχονδρίων των κυττάρων του έσω ωτός. Φορτίο από συσσωρευμένο μιτοχονδριακό DNA με λάθη έχει βρεθεί σε "ηλικιωμένους" κοχλίες (Charles D. Bluestone, et al, 2014).

Οι μεταλλαγές του μιτοχονδριακού DNA ανευρίσκονται σε λιγότερο από το 1% των παιδιών με προγλωσσική βαρηκοΐα, είναι όμως συχνότερες σε μεγαλύτερες ηλικίες. Σε αυτό το σημείο γίνεται μία συγκροτημένη ανασκόπηση της μιτοχονδριακής βαρηκοΐας και

συγκεκριμένα των μεταλλαγών του μιτοχονδριακού γονιδιώματος που προκαλούν συνδρομική και μη συνδρομική βαρηκοΐα.

Μεταλλαγή	Γονίδιο	Προϊόν	Κλινικά στοιχεία εκτός της βαρηκοΐας
Γονίδια ριβοσωμικού RNA (rRNA)			
A827G	<i>MTRNR1</i>	12S rRNA	
961delT/insC	<i>MTRNR1</i>	12S rRNA	
T961G	<i>MTRNR1</i>	12S rRNA	
T1005C	<i>MTRNR1</i>	12S rRNA	
T1095C	<i>MTRNR1</i>	12S rRNA	
A1116G	<i>MTRNR1</i>	12S rRNA	
T1243C	<i>MTRNR1</i>	12S rRNA	
T1291C	<i>MTRNR1</i>	12S rRNA	
C1494T	<i>MTRNR1</i>	12S rRNA	
A1555G	<i>MTRNR1</i>	12S rRNA	
Γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες			
A7443G	<i>MTCO1</i>	Cox1	
G7444A	<i>MTCO1</i>	Cox1	
A7445G	<i>MTCO1</i>	Cox1	
A8108G	<i>MTCO2</i>	Cox2	
A13513G	<i>MTND5</i>		MELAS
C14340T	<i>MTND6</i>		
Ελλείμματα			
Διάφορα	Διάφορα	Διάφορα	Wolfram, MIDD, KSS, πρεσβυακουσία

Γονίδια μεταφορικού RNA (tRNA)

A3243G	<i>MTTL1</i>	tRNA ^{Leu(UUR)}	MIDD, MELAS, PEO
T3271C	<i>MTTL1</i>	tRNA ^{Leu(UUR)}	MIDD
T4216C			LHON
A4269G	<i>MTTI</i>	tRNA ^{Ile}	Καρδιομυοπάθεια
G4309A	<i>MTTI</i>	tRNA ^{Ile}	PEO, αδυναμία μυικής άσκησης
G4332A	<i>MTTQ</i>	tRNA ^{Gln}	MELAS
A4336G	<i>MTTQ</i>	tRNA ^{Gln}	Ημικρανία
T4336C	<i>MTTQ</i>	tRNA ^{Gln}	Alzheimer, Parkinson, ημικρανία
G5532A	<i>MTTW</i>	tRNA ^{Trp}	Νευρογαστροεντερικό σύνδρομο
G5549A	<i>MTTW</i>	tRNA ^{Trp}	Ψύχωση, χορεία, παρεγκεφαλιδική αταξία
A5568G	<i>MTTW</i>	tRNA ^{Trp}	Υπομελάγχρωση
G7444A	<i>MTTW</i>	tRNA ^{Trp}	
A7445G (T7445C)	<i>MTTS1</i>	tRNA ^{Ser(UCN)}	PPK
7472insC	<i>MTTS1</i>	tRNA ^{Ser(UCN)}	Αταξία, δυσαρθρία, μυοκλονία
T7510C	<i>MTTS1</i>	tRNA ^{Ser(UCN)}	
T7511C	<i>MTTS1</i>	tRNA ^{Ser(UCN)}	
T7512C	<i>MTTS1</i>	tRNA ^{Ser(UCN)}	Αταξία, μυοκλονική επιληψία, νοητική υστέρηση
A8296G	<i>MTTK</i>	tRNA ^{Lys}	MIDD, καρδιομυοπάθεια
G8313A	<i>MTTK</i>	tRNA ^{Lys}	MNGIE
A8344G	<i>MTTK</i>	tRNA ^{Lys}	MERRF
T8356C	<i>MTTK</i>	tRNA ^{Lys}	MERRF, MELAS
G8363A	<i>MTTK</i>	tRNA ^{Lys}	Εγκεφαλομυοπάθεια, καρδιομυοπάθεια
T10454C	<i>MTTR</i>	tRNA ^{Arg}	
G12183A	<i>MTHH</i>	tRNA ^{His}	Ρετινοπάθεια, μυοπάθεια, αταξία
C12258A	<i>MTTS2</i>	tRNA ^{Ser(AGY)}	MIDD, ρετινοπάθεια
G13708A			LHON
A14693G	<i>MTTE</i>	tRNA ^{Glu}	
T14709G	<i>MTTE</i>	tRNA ^{Glu}	MIDD, μυοπάθεια
T15908C	<i>MTTT</i>	tRNA ^{Thr}	

Πίνακας 4. Μεταλλαγές του μιτοχondριακού DNA που σχετίζονται με συνδρομική και μη συνδρομική απώλεια ακοής.

KSS: Σύνδρομο Kearns–Sayre,

PEO: Προοδευτική οφθαλμοπληγία,

PPK: Κερατοδερμία παλαμών και πελμάτων

LHON: Κληρονομική οπτική νευροπάθεια του Leber,

MIDD: Μητρική κληρονομικότητα βαρηκοΐας και διαβήτη,

MERRF: Μυοκλονική επιληψία με ερυθρές ρακκώδεις ίνες,

MNGIE: Μιτοχονδριακή νευρογαστροεντερική εγκεφαλομυοπάθεια,

MELAS: Μιτοχονδριακή εγκεφαλομυοπάθεια, γαλακτική οξέωση και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

4.1.2.6.2. Σύνδρομη μιτοχονδριακή βαρηκοΐα

4.1.2.6.2.1 Νευρομυικά σύνδρομα

Διάφορα νευρομυικά σύνδρομα όπως τα KSS: σύνδρομο Kearns–Sayre, NARP: νευροπάθεια, αταξία, μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια, MELAS: μιτοχονδριακή εγκεφαλομυοπάθεια, γαλακτική οξέωση και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, MERRF: μυοκλονική επιληψία με ερυθρές ρακκώδεις ίνες, ο άποιος διαβήτης, ο σακχαρώδης διαβήτης, το σύνδρομο Pearson και το σύνδρομο Wolfram: οπτική ατροφία και βαρηκοΐα, προκαλούνται από ένα μεγάλο φάσμα ετεροπλασμικών μεταλλαγών του μιτοχονδριακού DNA, που περιλαμβάνουν σημειακές μεταλλαγές και μεγάλες γονιδιακές ανακατατάξεις (κυρίως τα σύνδρομα KSS και Pearson). Οι περισσότερες από αυτές τις ανωμαλίες εμφανίζουν καρδιομυοπάθεια, εγκεφαλομυοπάθεια, διαβαθμίσεις στη μυοπάθεια και συνήθως, αλλά όχι πάντα, βαρηκοΐα.

4.1.2.6.2.2 Διπλός συσχετισμός

Η μητρική μιτοχονδριακή κληρονομικότητα του συνδυασμού βαρηκοΐας και σακχαρώδη διαβήτη (MIDD), έχει περιγραφεί σε αρκετές οικογένειες. Όλες οι μεταλλαγές που οδηγούν σε MIDD (Πίνακας 4), έχουν βρεθεί σε ετεροπλασμία. Ένα μεγάλο έλλειμμα/διπλασιασμός (Ballinger SW, et al, 1992) καθώς επίσης και ένας άλλος διπλασιασμός έχουν βρεθεί ότι προκαλούν MIDD (Martin Negrier ML, et al, 1998). Αυτές οι μεγάλες ανακατατάξεις είναι μοναδικές και έχουν τα εξής χαρακτηριστικά: 1) κληρονομούνται από τη μητέρα, σε αντίθεση με τις περισσότερες άλλες μεγάλες

ανακατατάξεις και 2) δε σχετίζονται με άλλα κλασσικά σύνδρομα που προκαλούνται από ελλείμματα.

Μερικοί ασθενείς με MIDD εμφανίζουν τη A3243G μεταλλαγή στο γονίδιο MTTL1 (Εικόνα 21) που κωδικοποιεί το tRNA^{Leu}(UUR). Αυτή η μεταλλαγή σχετίζεται συχνά με το σύνδρομο MELAS (Reardon W , et al, 1992) (Van den Ouweland JM, et al, 1992).

Σε άλλες οικογένειες με MIDD, έχουν περιγραφεί (Kameoka K, et al, 1998) η T14709G μεταλλαγή στο γονίδιο MTTE που κωδικοποιεί το tRNA^{Glu} και η A8296G μεταλλαγή στο γονίδιο MTTK που κωδικοποιεί το tRNA^{Lys} (Εικόνα 21).

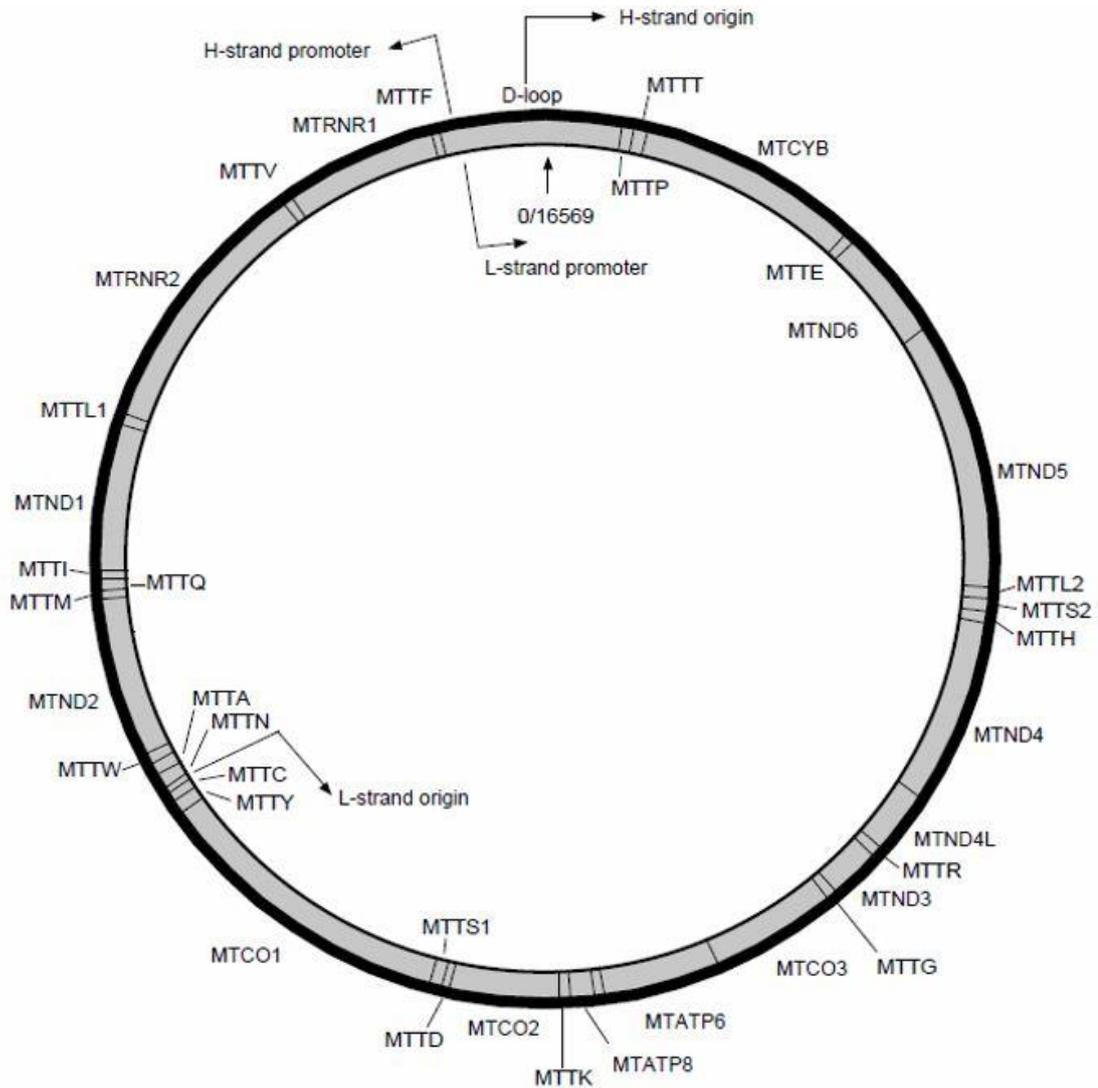
Η A3243G μεταλλαγή συχνά προκαλεί βαρηκοΐα ή/και σακχαρώδη διαβήτη (Kadowaki T , et al, 1994) (Sepehrnia B, et al, 1995) (Guillausseau PJ, et al, 2001). Σχεδόν όλοι οι ασθενείς παρουσιάζουν νευροαισθητήρια βαρηκοΐα. Ο σακχαρώδης διαβήτης κατά την εμφάνισή του είναι μη εξαρτώμενος από την ινσουλίνη αλλά με το χρόνο εξελίσσεται σε εξαρτώμενος. Πολλοί ασθενείς εμφανίζουν μυοπάθεια, καρδιομυοπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια, εγκεφαλοπάθεια και νεφροπάθεια (Guillausseau PJ, et al, 2001), παρέχοντας φαινοτυπική συνέχεια μεταξύ MIDD και MELAS.

4.1.2.6.3. Μη συνδρομική μιτοχονδριακή βαρηκοΐα

Έχουν αναφερθεί αρκετές μεταλλαγές του μιτοχονδριακού DNA που οδηγούν σε μη συνδρομική απώλεια ακοής. Η περιοχή με τη μεγαλύτερη συχνότητα μεταλλαγών είναι το γονίδιο MTRNR1 που κωδικοποιεί το 12S rRNA και το γονίδιο MTTT1 που κωδικοποιεί το tRNA για το αμινοξύ σερίνη, Ser(UCN) (Εικόνα 21) (Πίνακας 4). Μερικές από αυτές τις μεταλλαγές θα μπορούσαν να είναι πολυμορφισμοί χωρίς κλινική σημασία. Οι περισσότερες , συμπεριλαμβανομένης της συχνότερης μιτοχονδριακής μεταλλαγής A1555G, εμφανίζουν χαμηλή διεισδυτικότητα όταν παρουσιάζονται χωρίς άλλη μεταλλαγή. Όταν όμως εμφανίζονται (Young WY , et al, 2006) μαζί με μεταλλαγές του 12S rRNA ή μαζί με μεταλλαγές σε γονίδια του πυρηνικού DNA που σχετίζονται με την τροποποίηση του tRNA ,όπως τα γονίδια TRMU-MTO2 και GTPBP3, ή με την τροποποίηση του rRNA όπως το γονίδιο TFB1M, η διεισδυτικότητα είναι υψηλότερη. Όλες αυτές οι μεταλλαγές προκαλούν μη συνδρομική βαρηκοΐα, αλλά σε έναν αριθμό ασθενών, η βαρηκοΐα μπορεί να συνοδεύεται και από επιπλέον συμπτώματα.

4.1.2.6.3.1. Το γονίδιο MTRNR1

Διάφορες μεταλλαγές στο MTRNR1 γονίδιο που κωδικοποιεί το 12S rRNA προκαλούν μη συνδρομική βαρηκοΐα μητρικής προέλευσης, που στις περισσότερες περιπτώσεις εκφράζεται μετά από έκθεση σε ωτοτοξικές αμινογλυκοσίδες, όπως: γενταμικίνη, καναμικίνη και στρεπτομικίνη (Εικόνα 21).



Εικόνα 21: Σχηματική απεικόνιση όλων των γονιδίων του μιτοχονδριακού DNA και της σχετικής θέσης μεταξύ τους.

4.1.2.6.3.1.1. Η μεταλλαγή A827G

Η A827G μεταλλαγή έχει περιγραφεί από τους Li R et al. (2005) και Xing G et al. (2006) και βρίσκεται στο πρώτο κομμάτι του μιτοχονδριακού γονιδίου 12S rRNA, το οποίο είναι πολύ συντηρητικό στην εξέλιξη των θηλαστικών. Η συχνότητα της A827G μεταλλαγής σε μη σχετιζόμενους ασθενείς κινέζικης καταγωγής υποδηλώνει ότι η μεταλλαγή συνδράμει στην παθογένεια της βαρηκοΐας. Παρ' όλ' αυτά, η χαμηλή διεισδυτικότητα της απώλειας ακοής υποδηλώνει ότι η A827G μεταλλαγή δεν είναι από μόνη της επαρκής. Για την έκφραση του φαινοτύπου χρειάζεται και η συμμετοχή άλλων τροποποιητικών παραγόντων.

4.1.2.6.3.1.2. Η μεταλλαγή 961delT/insC

Η 961delT/insC μεταλλαγή συνίσταται σε έλλειψη μίας βάσης θυμίνης (T) με εισαγωγή ενός αριθμού βάσεων κυτοσίνης (C), στο MTRNR1 γονίδιο (Εικόνα 21). Έχει βρεθεί σε μεμονομένες περιπτώσεις ασθενών Κινεζικής καταγωγής (Bacino C, et al, 1995) και σε δύο οικογένειες Ιταλικής καταγωγής με ωτοτοξικότητα αμινογλυκοσιδών (Fischel-Ghodsian N, 1999) (Casano RA, et al, 1999). Σε μία άλλη μελέτη (Kobayashi K, et al, 2005) σε Ιάπωνες αναφέρεται συχνότητα 2% της μεταλλαγής σε ασθενείς με νευροαισθητήρια βαρηκοΐα αυξάνοντας την πιθανότητα η μεταλλαγή αυτή να απαντάται σε υψηλή συχνότητα σε διάφορους πληθυσμούς. Όμως, παρόμοια συχνότητα βρέθηκε και σε ακούοντες που ελέχθηκαν, γεγονός που ενισχύει την υπόθεση ότι η 961delT/insC αλλαγή στο μιτοχονδριακό γονιδίωμα ίσως να μην αποτελεί παθολογικό εύρημα αλλά πολυμορφισμό (Kobayashi K, et al, 2005). Άλλες μελέτες έχουν στηρίξει την τελευταία υπόθεση, αναφέροντας ότι ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός είναι συχνός σε Ασιατικούς και Αφρικανικούς πληθυσμούς (Bae JW, et al, 2008) (Bardien S, et al, 2009).

4.1.2.6.3.1.3. Η μεταλλαγή T1095C

Αρχικά αναγνωρίστηκε σε μία οικογένεια με βαρηκοΐα και συμπτώματα νευροπάθειας, όπως η νόσος του Parkinson (Thyagarajan D, et al, 2000). Στη συνέχεια αναφέρθηκε και σε ασθενείς με ή χωρίς έκθεση σε αμινογλυκοσίδες (Tessa A, et al, 2001) (Zhao L, et al, 2004) (Wang Q, et al, 2005). Τελευταία διατυπώθηκε η υπόθεση ότι η T1095C μεταλλαγή είναι πολυμορφισμός που εμφανίζεται στην Άπω Ανατολή, χωρίς κλινική σημασία (Yao YG, et al, 2006).

4.1.2.6.3.1.4. Η μεταλλαγή C1494T

Η C1494T μεταλλαγή βρέθηκε σε μία μεγάλη οικογένεια στην Κίνα (Wang Q, et al, 2006) και σε τρεις οικογένειες στην Ισπανία (Rodríguez-Ballesteros M, et al, 2006) με μη συνδρομική βαρηκοΐα. Η διεισδυτικότητα ήταν χαμηλή αλλά σχετικά πιο μεγάλη στους ασθενείς που είχαν εκτεθεί σε αμινογλυκοσίδες. Η μεταλλαγή αυτή δομικά είναι αντίστοιχη της μιτοχονδριακής μεταλλαγής A1555G και βρίσκεται στην ίδια συντηρητική περιοχή του 12S rRNA.

4.1.2.6.3.1.5. Η μεταλλαγή A1555G

Η A1555G μεταλλαγή του γονιδίου MTRNR1 (Εικόνα 21) που κωδικοποιεί τη μικρή υποομάδα του ριβοσωμικού RNA (12S rRNA) ήταν η πρώτη μεταλλαγή του μιτοχονδριακού DNA που σχετίστηκε με μη συνδρομική απώλεια ακοής (Prezant TR, et al, 1993). Είναι η πιο συχνή μεταλλαγή που προκαλεί μη συνδρομική βαρηκοΐα μαζί με τη μεταλλαγή 35delG του πυρηνικού γονιδίου GJB2 που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη συνδεΐνη 26. Είναι παρούσα σε ποσοστό 0.5-1% στους Καυκάσιους (Kurka S, et al, 2002). Έχει όμως παρατηρηθεί σε αρκετά μεγαλύτερο ποσοστό μεταξύ ασθενών Ισπανικής (del Castillo FJ, et al, 2003) και Ασιατικής καταγωγής (Usami S, et al, 2000). Έχει βρεθεί σε πολλές οικογένειες με μη συνδρομική βαρηκοΐα μητρικής προέλευσης και σε ασθενείς που εμφάνισαν βαρηκοΐα μετά από χρήση αμινογλυκοσιδών. Η A1555G μεταλλαγή βρίσκεται στην περιοχή του γονιδίου που κωδικοποιεί το 12S rRNA η οποία συμμετέχει στη σύνδεση των αμινογλυκοσιδών στα βακτήρια. Μπορεί η μεταλλαγή αυτή να αλλάζει τη δευτεροταγή δομή του γονιδίου, οδηγώντας σε μεγαλύτερη ευαισθησία στις αμινογλυκοσίδες. Η A1555G προκαλεί απώλεια ακοής μετά από έκθεση σε αμινογλυκοσίδες, απώλεια που δεν επηρεάζεται από την συγκέντρωση των αμινογλυκοσιδών. Η μεταλλαγή μπορεί να προκαλέσει βαρηκοΐα ακόμα και χωρίς να υπάρχει έκθεση σε αμινογλυκοσίδες. Η ηλικία εμφάνισης του φαινομένου είναι μικρότερη σε ασθενείς που πήραν αμινογλυκοσίδες (μέσος όρος 5 ετών) σε σύγκριση με εκείνους που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αμινογλυκοσίδες (μέσος όρος ηλικίας τα 30 έτη) (Estivill X, et al, 1998). Η A1555G δεν είχε πλήρη διεισδυτικότητα σε ένα μεγάλο αριθμό ασθενών Ισπανικής καταγωγής με απώλεια ακοής, αφού μόνο το 63% των ατόμων που έφεραν τη μεταλλαγή εμφάνισαν βαρηκοΐα. Πολύ μικρότερη διεισδυτικότητα με μέσο όρο στο 8% παρατηρήθηκε σε γενεαλογικά δένδρα οικογενειών Κινέζων (Dai P, et al, 2006a) (Dai P, et al, 2006b).

Η A1555G μεταλλαγή, οι άλλες μεταλλαγές του μιτοχονδριακού DNA, η χρήση των αμινογλυκοσιδών και οι μεταλλαγές των πυρηνικών τροποποιητικών γονιδίων λειτουργούν ως ευαίσθητοι παράγοντες που πρέπει να επιβληθεί ο ένας στον άλλον για να προκληθεί απώλεια ακοής, η οποία παρουσιάζει μεγάλες διαβαθμίσεις ακόμα και σε άτομα της ίδιας οικογένειας. Αν και η μεταλλαγή A1555G συνήθως εμφανίζει μη συνδρομική βαρηκοΐα, έχουν περιγραφεί και περιπτώσεις ασθενών με καρδιομυοπάθεια και νόσο του Parkinson (Santorelli FM, et al, 1999). Η μεταλλαγή εμφανίζεται σε ομοπλασμία στις περισσότερες περιπτώσεις.

4.1.2.6.3.2. Το γονίδιο MTTT1

Αρκετές μεταλλαγές του γονιδίου MTTT1 που κωδικοποιεί το tRNASer(UCN) έχουν ενοχοποιηθεί σχετικά με τη νευροαισθητήρια βαρηκοΐα (Εικόνα 21). Αυτές περιλαμβάνουν τη μεταλλαγή A7445G, τρεις αντικαταστάσεις θυμίνης (T) από κυτοσίνη (C) στις θέσεις 7510, 7511, 7512 αντίστοιχα και την εισαγωγή ενός νουκλεοτιδίου κυτοσίνης (C) στη θέση 7472.

4.1.2.6.3.2.1. Η μεταλλαγή A7445G

Η μεταλλαγή A7445G έχει αναφερθεί σε επτά οικογένειες. Αρχικά εντοπίστηκε στη Σκωτία (Reid FM, et al, 1994) και αργότερα σε οικογένειες στη Νέα Ζηλανδία (Fischel-Ghodsian N, et al, 1995), Ιαπωνία (Sevior KB, et al, 1998), Γαλλία (Martin L, et al, 2000), Ουκρανία (Hutchin TP, et al, 2001), Πορτογαλία (Caria H, et al, 2005) και Ουγγαρία (Maász, et al, 2008). Η βαρηκοΐα σε μερικές από αυτές τις οικογένειες συνοδεύεται από κερατοδερμία παλαμών και πελμάτων ενώ σε άλλες ήταν μη συνδρομική. Η μεταλλαγή ήταν παρούσα είτε σε ετεροπλασμία, είτε σε ομοπλασμία, ή σε συνδυασμό ομοπλασμικού και ετεροπλασμικού γονοτύπου με μεγάλες διαφοροποιήσεις στο επίπεδο της ετεροπλασμίας, ακόμα και μέσα στις ίδιες τις οικογένειες. Επίσης, η διεισδυτικότητα εμφάνιζε μεγάλη διαβάθμιση. Η A7445G μεταλλαγή βρίσκεται στο κωδικόνιο λήξης AGA του mRNA που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη Cox1 στη βαριά αλυσίδα του μιτοχονδριακού DNA. Η μεταλλαγή A7445G δεν έχει καμία επίδραση στην έκφραση της πρωτεΐνης Cox1 γιατί το φυσιολογικό κωδικόνιο λήξης AGA μεταλλάσσεται στο επίσης κωδικόνιο λήξης AGG. Η θέση 7445 βρίσκεται στα όρια του 3' άκρου, αλλά δεν αποτελεί τμήμα του γονιδίου που κωδικοποιεί το tRNASer(UCN) στην ελαφριά αλυσίδα του μιτοχονδριακού DNA. Η

μεταλλαγή αφήνει άθικτη τη δομή του tRNA αλλά επιδρά όμως στο πρόδρομο tRNA, με αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων του tRNA.

4.1.2.6.3.2.2. Η μεταλλαγή 7472insC

Η μεταλλαγή αυτή αρχικά αναφέρθηκε στη Σικελία, σε μία οικογένεια ορισμένα άτομα της οποίας είχαν βαρηκοΐα, ενώ άλλα άτομα της ίδιας οικογένειας είχαν βαρηκοΐα σε συνδυασμό με δυσαρθρία και αταξία. Σε μία μεγάλη οικογένεια στην Ολλανδία η μεταλλαγή προκαλούσε μη συνδρομική βαρηκοΐα σε όλα τα μέλη εκτός από ένα το οποίο εμφάνιζε εκτός της βαρηκοΐας και αταξία. Επίσης, έχουν καταγραφεί μικρές οικογένειες με βαρηκοΐα σε συνδυασμό με αταξία και μυοκλονική επιληψία (Jaksch M, et al, 1998) (Schuelke M, et al, 1998). Οι περισσότεροι ασθενείς εμφάνιζαν ομοπλασμία ή ετεροπλασμία με υψηλά επίπεδα μεταλλαγμένων μορίων μιτοχονδριακού DNA.

4.1.2.6.3.2.3. Οι μεταλλαγές T7510C και T7511C

Οι μεταλλαγές αυτές βρέθηκαν αρχικά σχεδόν σε ομοπλασμία σε οικογένειες με μη συνδρομική προοδευτική βαρηκοΐα (Li, et al, 2004) (Hutchin TP, et al, 2000) (Friedman RA, et al, 1999) (Sue CM, et al, 1999) (Ishikawa K, et al, 2002) (Chapiro E, et al, 2002). Οι θέσεις 7510 και 7511 βρίσκονται σε τμήμα του βραχίονα του μορίου Trna. Οι μεταλλαγές σε αυτές τις θέσεις διασπούν την ισχυρά συντηρητική δευτεροταγή δομή του tRNA^{Ser}(UCN).

4.2. Επίκτητη βαρηκοΐα

Τα επίκτητα αίτια της βαρηκοΐας χωρίζονται σε : α) προγεννητικά, β) περιγεννητικά και γ) μεταγεννητικά αίτια.

4.2.1. Προγεννητικά αίτια βαρηκοΐας

Η βαρηκοΐα – κώφωση οφείλεται στην επίδραση εξωγενών παραγόντων κατά την ενδομήτρια ζωή. Κατά την διάρκεια του σταδίου ανάπτυξης του κοχλίου, δηλαδή κατά τους πρώτους τρεις ή τέσσερις μήνες της εγκυμοσύνης, η μητέρα είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στην ερυθρά και τον ιλαρά (Παπαφράγκου Κ, 1996).

Ο ιός της ερυθράς μπορεί να εισχωρήσει από τον πλακούντα και να μολύνει τα αναπτυσσόμενα κύτταρα και τις δομές του εμβρύου, σκοτώνοντας ή ακρωτηριάζοντας το αγέννητο παιδί. Ο ιός μπορεί να σκοτώσει τα αναπτυσσόμενα κύτταρα ή να επιτεθεί σε ιστούς του οφθαλμού, του αυτιού και σε άλλα όργανα (Moores, F.D., 2007).

Ένας άλλος παράγοντας που ευθύνεται για την βαρηκοΐα και την κώφωση είναι η μόλυνση από το κυτταρομεγαλοϊό (CMV). Πρόκειται για έναν ερποϊό που προσβάλλει το 1% όλων των νεογέννητων. Ενώ αποτελεί κύριο αίτιο της κώφωσης, γνωρίζουμε ελάχιστα πράγματα για αυτόν και δεν υπάρχει κάποιο εμβόλιο. Ο κυτταρομεγαλοϊός μπορεί να μεταδοθεί από τον πλακούντα της μητέρας, κατά την διάρκεια του τοκετού αν ο ιός αποβληθεί με τραχηλικές εκκρίσεις ή μετά την γέννηση μέσω του θηλασμού (Moores, F.D., 2007).

Άλλοι παράγοντες που μπορεί να προκαλέσουν βαρηκοΐα είναι: μεταβολικά νοσήματα της μητέρας (υποθυρεοειδισμός, σακχαρώδης διαβήτης, νεφρίτιδα), η σύφιλη, η τοξοπλάσμωση, η τοξιναιμία της κύησης, η χρήση φαρμάκων, οι επιπλοκές της εγκυμοσύνης, όπως και η κατάχρηση οινόπνευματος από τη μητέρα. Επιπλέον, το κάπνισμα και τα ναρκωτικά είναι δυνατόν να δημιουργήσουν απώλεια ακοής (Κρουσταλάκης Γ, 2005).

4.2.2. Περιγεννητικά αίτια βαρηκοΐας

Η βαρηκοΐα – κώφωση οφείλεται συνήθως σε τραυματισμό κατά τον τοκετό λόγω ενδοεγκεφαλικής ή ενδοκοχλιακής αιμορραγίας ή οιδήματος με συνέπεια την πρόκληση βλάβης στο κοχλιακό νεύρο. Επίσης η προωρότητα ευθύνεται για το 6 – 15% των περιπτώσεων της παιδικής βαρηκοΐας και είναι ένας σημαντικός παράγοντας κατάταξης στην κατηγορία των νεογνών υψηλού κινδύνου βαρηκοΐας (Moores, F.D., 2007).

Η ανικανότητα οξυγόνωσης των εγκεφαλικών κυττάρων που ονομάζεται ανοξία ή υποξία, σε ένα δύσκολο και παρατεταμένο τοκετό, η υπέρμετρη νάρκωση που μπορεί να προκαλέσει εκφυλισμό των νευρικών μηχανισμών, θεωρούνται σοβαρές καταστάσεις που συνήθως επιφέρουν διαταραχές στην ακουστική οξύτητα ή κώφωση. Βλαπτικές ενδεχομένως να είναι επίσης οι επιδράσεις του παράγοντα της ασυμβατότητας μεταξύ του αίματος της μητέρας και του βρέφους στην ακοή του παιδιού (ασυμβατότητα Rhesus – αιμολυτική νόσος του νεογνού) (Κρουσταλάκης Γ, 2005).

Στην περίπτωση ασυμβατότητας αίματος μητέρας – παιδιού, στην λεγόμενη ασυμβατότητα Rhesus, υπάρχει πρόβλημα όταν η μητέρα με Rhesus αρνητικό (Rh-) εγκυμονεί με έμβρυο με Rhesus θετικό (Rh+). Ο οργανισμός της μητέρας παράγει

αντισώματα που μπορεί να μπουν στο κυκλοφορικό σύστημα του εμβρύου και να καταστρέψουν τα κύτταρα Rhesus (Rh+) του εμβρύου. Αν και ο κίνδυνος για το έμβρυο στην πρώτη εγκυμοσύνη είναι μικρός, στη δεύτερη ή στην τρίτη εγκυμοσύνη ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται. Το επακόλουθο είναι η εμβρυϊκή ερυθροβλάστωση, η διάσπαση των αιμοκυττάρων του εμβρύου. Η πάθηση αυτή είναι γνώριμη ως πυρηνικός ίκτερος. Το ποσοστό θνησιμότητας σ' αυτή τη νόσο είναι αρκετά μεγάλο. Στους επιζώντες παρουσιάζονται πολύ συχνά επεισόδια εγκεφαλικής παράλυσης, κώφωσης, νοητικής καθυστέρησης και αφασίας (Mooges, F.D., 2007).

4.2.3. Μεταγεννητικά αίτια βαρηκοΐας

Η βαρηκοΐα – κώφωση προκαλείται συνήθως από:

- Λοιμώξεις όπως: οστρακιά, διφθερίτιδα, παρωτίτιδα, ιλαρά, γρίπη, πνευμονία, μέση ωτίτιδα, μηνιγγίτιδα κ.α. Με την βοήθεια της προοδευτικής ανοσοποίησης και την λήψη αντιβιοτικών σήμερα οι ασθένειες αυτές έχουν αντιμετωπισθεί αποτελεσματικά. Όσον αφορά την μηνιγγίτιδα, είναι μια ασθένεια του κεντρικού νευρικού συστήματος. Πρόκειται ουσιαστικά για μόλυνση των προστατευτικών στρωμάτων του εγκεφάλου (μήνιγγες) και του υγρού που κυκλοφορεί μέσα σ' αυτά (εγκεφαλονωτιαίο υγρό). Μπορεί να επεκταθεί και σε άλλα όργανα, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου και του αυτιού. Αν και οι περισσότερες περιπτώσεις μηνιγγίτιδας που οδηγούνται σε κώφωση προκαλούνται από βακτηριδιακές λοιμώξεις, υπάρχει η πιθανότητα να προκληθούν και από ιούς. Στον πληθυσμό της σχολικής ηλικίας παραμένει το πιο συχνό αίτιο μεταγεννητικής κώφωσης (Mooges, F.D., 2007).
- Φλεγμονές του μέσου αυτιού: ωτίτιδες, λαβυρινθίτιδα κ.α.
- Χρήση φαρμάκων: στρεπτομυκίνη, νεομυκίνη, άλλα φάρμακα κυτταροστατικά, διουρητικά.
- Τραυματικές βλάβες: μηχανικές κακώσεις του κροταφικού, κατάγματα του λιθοειδούς, χειρουργικά λάθη, διασεισεις, έντονους θορύβους από ήχους υψηλής συχνότητας.
- Ψυχολογικοί και συναισθηματικοί παράγοντες που δραστηριοποιούνται συνήθως σε επίπεδο ασυνείδητων διεργασιών και προκαλούν διαταραχές όπως η υστερική κώφωση (Κρουσταλάκης Γ, 2005).
- Οι ήχοι υψηλής έντασης (θόρυβος) αποτελούν μία άλλη αιτία που οδηγεί σε βαρηκοΐα. Αυτοί οι ήχοι που υπάρχουν στην καθημερινή μας ζωή, αλλά κυρίως σε συγκεκριμένα

επαγγέλματα που εξασκούνται σε θορυβώδες περιβάλλον, οδηγούν στην δημιουργία διαταραχών στην ακοή.

- Ένας σημαντικός αριθμός περιπτώσεων παιδικής βαρηκοΐας (10 – 40%) κατατάσσεται στην κατηγορία της άγνωστης αιτιολογίας, μια και δεν προκύπτει ούτε από το ιστορικό ούτε από την κλινική και εργαστηριακή εξέταση κανένας γνωστός αιτιολογικός παράγοντας (Ζιάβρα Ν, Σκευάς Α, 2009).

Γενικώς μπορούμε να πούμε ότι η κώφωση έχει ταλαιπωρήσει και θα συνεχίσει να ταλαιπωρεί πολλούς ανθρώπους. Με τις προόδους όμως που έχουν σημειωθεί στην ιατρική, έχουν εξαφανιστεί πολλά αίτια που την δημιουργούν. Οι κίνδυνοι απώλειας της ακοής από την χρήση μηχανημάτων, οχημάτων, φαρμάκων, χημικών ουσιών κ.α βρίσκονται απέναντι σε μεγάλους προόδους, τόσο στον τομέα της θεραπείας, όσο και της αποτροπής τους (Κυπριωτάκης, 2000).

5. Μέθοδοι διάγνωσης και αξιολόγησης της βαρηκοΐας

5.1. Εισαγωγή

Σκοπός της εξέτασης της ακουστικής ικανότητας του αυτιού είναι:

- Η διαπίστωση ύπαρξης ή όχι βαρηκοΐας.
- Ο προσδιορισμός του βαθμού βαρηκοΐας.
- Ο εντοπισμός στο σύστημα αγωγής ή στο σύστημα αντιλήψεως του ήχου.
- Ο προσδιορισμός του είδους της βαρηκοΐας σε σχέση με τις συχνότητες που πάσχουν.
- Ο προσδιορισμός της διακριτικής ικανότητας σε λέξεις, αριθμούς ή προτάσεις.
- Η διαφορική διάγνωση μεταξύ κοχλιακών και οπισθοκοχλιακών βλαβών (Σκευάς Α, Καστανιουδάκης Ι, 1995).

Η Ακουομετρία είναι μια πολύπλοκη εξέταση που περιλαμβάνει διάφορα τεστ τα οποία μπορεί να γίνουν με ή χωρίς την συνεργασία του εξεταζόμενου και διαχωρίζονται σε υποκειμενικά και αντικειμενικά τεστ. Στα υποκειμενικά τεστ ανήκουν το τονικό ακουόγραμμα, η ομιλητική ακουομετρία, η παιχνιδοακουομετρία, η ανιχνευτική ακουομετρία κ.α. Στα αντικειμενικά τεστ περιλαμβάνονται η ακουομετρία αντίστασης (τυμπανομετρία), η ηλεκτροκοχλιογραφία και τα προκλητά δυναμικά του εγκεφαλικού στελέχους. Τα προκλητά δυναμικά του εγκεφαλικού στελέχους εφαρμόζονται όταν δεν μπορεί να επιτευχθεί η συνεργασία με τον εξεταζόμενο (Γιαννάκη Ε, 2008).

5.2. Υποκειμενική Ακουομετρία

5.2.1. Τονική Ακουομετρία

Η τονική ακουομετρία είναι μια ψυχοακουστική εξέταση, από την οποία προσδιορίζεται η ουδός, που είναι η ελάχιστη ένταση καθαρών τόνων που ακούει και αντιλαμβάνεται ο εξεταζόμενος (Ηλιάδης Θ-Κεκές Γ, 1986).

Οι ήχοι εκπέμπονται σε διάφορες ηχητικές συχνότητες που μετριοούνται σε Hertz (HZ), και ανάλογα με το επίπεδο της ηχητικής ενέργειας στο περιβάλλον έχουν διάφορες εντάσεις. Το επίπεδο έντασης του ήχου αντιπροσωπεύει την ένταση με την οποία το αυτί προσλαμβάνει τον ήχο, και μετριέται σε decibel (dB). Το αυτί του ανθρώπου μπορεί να ακούσει ήχους συχνότητας από 20 έως 20.000 HZ. Οι ενήλικες μπορεί να ακούσουν από 200 έως 20.000 HZ και οι συχνότητες ομιλίας κυμαίνονται μεταξύ 400 και 3.000 HZ.

Ο ακουομετρητής χρησιμοποιείται κατά την τονική ακουομετρία και είναι ένα όργανο που παράγει καθαρούς τόνους διαφόρου έντασης και συχνότητας. Ουδός ονομάζεται η ελάχιστη ένταση όπου ο ασθενής ακούει και απαντάει στο 50% των ερεθισμάτων που του χορηγούνται (Ηλιάδης Θ-Κεκές Γ, 1986).

Οι δοκιμασίες αφορούν αποκλειστικά την οστέινη αγωγή ή την αέρινη αγωγή (Αδαμόπουλος, 2001).

5.2.1.1. Τονικό ακουόγραμμα

Το τονικό ακουόγραμμα είναι ουσιαστικά μια γραφική παράσταση των ουδών τόνων διάφορων συχνοτήτων. Με την βοήθεια των ακουομετρητών ελέγχεται ξεχωριστά ο ουδός που αντιστοιχεί σε κάθε συχνότητα. Η διαδικασία έχει ως εξής: πρώτα εξετάζεται το ένα αυτί στις συχνότητες 250, 500, 1000, 2000, 4000 και 8000 HZ για την αέρινη αγωγή και στις 250, 500, 1000, 2000 και 4000 HZ για την οστέινη αγωγή. Μετριοούνται και οι συχνότητες 750, 1500, 3000 και 6000 HZ όταν η διαφορά μεταξύ δύο συχνοτήτων οκτάβας είναι πάνω από 20 dB. Αρχικά μετριέται η αέρινη αγωγή και αν παρατηρηθεί ελλάτωση της ακοής εξετάζεται και η οστέινη αγωγή.

Τα ευρήματα του ακουογράμματος πρέπει να συμπίπτουν με αυτά των τονοδότην. Αν δεν συμπίπτουν τότε πρέπει να εξετασθούν μερικοί παράγοντες όπως: 1) η ύπαρξη βλάβης του ακουομετρητή, 2) αν είναι ακριβής η εξέταση με τους τονόδοντες, 3) αν έχει κατανοήσει τις οδηγίες ή αν προσποιείται ο εξεταζόμενος (Αδαμόπουλος, 2001).

Κάθε ακουομετρητής αποτελείται από πέντε τμήματα: από ένα ρυθμιστή που μεταβάλλει την ένταση συνήθως ανά 5 dB, από μια γεννήτρια που παράγει τους ηλεκτρικούς τόνους σε όποια συχνότητα επιθυμούμε, από έναν επιλογέα συχνοτήτων, από έναν δέκτη ο οποίος δίνει τους τόνους στα αυτιά είτε μέσω της αέρινης αγωγής (ακουστικά), είτε μέσω της οστέινης (οστεόφωνα) και τέλος από έναν ρυθμιστή.

Ανάλογα με τις δυνατότητες και τους προσδιορισμούς που κάνουν υπάρχουν τέσσερα είδη ακουομετρητών:

- Απλός ανιχνευτής ακουομετρητής που παράγει μικρό αριθμό συχνοτήτων και χρησιμοποιείται μόνο για την αέρινη αγωγή.
- Απλός διαγνωστικός ακουομετρητής που παράγει όλες τις συχνότητες και χρησιμοποιείται τόσο για την αέρινη, όσο και για την οστέινη αγωγή, καθώς επίσης και για απλή ηχοκάλυψη.

- Διαγνωστικός ακουομετρητής που παράγει όλες τις συχνότητες και χρησιμοποιείται τόσο για την αέρινη, όσο και για την οστέινη αγωγή. Έχει δυνατότητες για πλήρη ηχοκάλυψη, στην ομιλητική και την τονική ακουομετρία, όπως και για εκτέλεση ακουοστικής εξίσωσης.
- Κλινικός διαγνωστικός ακουομετρητής που έχει επιπλέον δυνατότητες για την εκτέλεση όλων των σύγχρονων δοκιμασιών.

Ανάλογα με τον τρόπο καταγραφής του ακουοστικού σήματος υπάρχουν δυο είδη ακουομετρητών:

Αυτόματος ακουομετρητής: ο ασθενής μπορεί μόνος του να ελέγχει τον ουδό ακουοτότητας, καθώς ταυτόχρονα γίνεται αυτόματη καταγραφή του ακουοστικού σήματος, με αλλαγή της έντασης και των συχνοτήτων.

Ηλεκτρονικός ακουομετρητής: ολοένα και περισσότεροι ακουομετρητές διαθέτουν ηλεκτρονικό υπολογιστή και όλες οι δοκιμασίες εκτελούνται ευκολότερα και με μεγαλύτερη ακρίβεια.

Σημαντική προϋπόθεση για την σωστή εκτέλεση του ακουογράμματος έχει η θέση του εξεταζόμενου: ο ασθενής πρέπει να μην βλέπει ούτε τον ίδιο τον εξεταστή, ούτε και τις κινήσεις του. Στο άκουσμα του χορηγούμενου ήχου αποκρίνεται ή με το πάτημα ενός κουμπιού, ή με ανύψωση του κεφαλιού, ή μια λέξη (συνήθως «Ναι»).

Η διαδικασία γίνεται με διαφορετικό τρόπο για την αέρινη αγωγή από την οστέινη. Η απεικόνιση του ακουογράμματος προκύπτει ενώνοντας τις τιμές των διάφορων ουδών, στις διάφορες συχνότητες.

Για το ακουόγραμμα χρησιμοποιούνται συγκεκριμένα σύμβολα: για την χάραξη της καμπύλης της αέρινης αγωγής κάθε ουδός αναπαρίσταται με ένα μικρό κύκλο (ο) για το δεξί αυτί και με ένα σταυρό (x) για το αριστερό. Όταν στο ίδιο ακουόγραμμα απεικονίζονται οι ουδοί της αέρινης αγωγής και των δύο αυτιών, τότε σημειώνετε με μπλε χρώμα το αριστερό και με κόκκινο το δεξί αυτί. Σε περίπτωση διαφορετικού διαγράμματος χρησιμοποιείται μόνο μαύρο χρώμα. Όσον αφορά την οστέινη αγωγή, κάθε ουδός παρίσταται με αγκύλη (που έχει το άνοιγμα της προς τα δεξιά για το δεξί αυτί και προς τα αριστερά για το αριστερό αυτί) και τα χρώματα είναι ίδια αντίστοιχα.

Πάνω στον άξονα της τεταγμένης παρίσταται το επίπεδο ακοής σε dB (ανά 5dB έως τα -20dB πάνω από το μηδέν και ως τα 120dB κάτω από το μηδέν), ενώ στον άξονα της τετμημένης βρίσκονται οι συχνότητες του ανθρωπίνου φάσματος ακοής (125-8000 HZ).

Τα αποτελέσματα του ακουογράμματος συγκρίνονται με τα αποτελέσματα ενός φυσιολογικού. Εάν η γραμμή βρίσκεται κάτω από το μηδέν, ο εξεταζόμενος ακούει

χειρότερα από το φυσιολογικό, ενώ αν βρίσκεται πιο πάνω από το μηδέν, τότε ακούει καλύτερα από το φυσιολογικό (Ηλιάδης Θ-Κεκές Γ, 1986).

Επίσης, πραγματοποιείται και η σύγκριση μεταξύ της αέρινης και της οστέινης αγωγής. Εάν οι ουδοί αυτοί είναι σχεδόν οι ίδιοι και βρίσκονται στην άνω περιοχή του ακουογράμματος (δηλαδή η μείωση της ακοής είναι μικρότερη από 20dB), τότε η ακοή θεωρείται φυσιολογική. Εάν είναι σχεδόν ίδιοι αλλά βρίσκονται στην κάτω περιοχή, τότε ο εξεταζόμενος έχει νευροαισθητήρια βαρηκοΐα. Εάν υπάρχει χάσμα ανάμεσα στην αέρινη και οστέινη αγωγή μεγαλύτερο από 10 dB, με την οστέινη αγωγή να βρίσκεται στην άνω περιοχή, πρόκειται για βαρηκοΐα αγωγιμότητας, ενώ αν η οστέινη αγωγή εντοπίζεται χαμηλότερα από τον ουδό του φυσιολογικού, πρόκειται για μικτή βαρηκοΐα. Το εύρος του χάσματος μεταξύ των δύο αγωγών δείχνει το μέγεθος της βαρηκοΐας αγωγιμότητας.

Με βάση τον ουδό της ακοής χαρακτηρίζεται και ο βαθμός της βαρηκοΐας:

- ❖ 0 – 25 dB: φυσιολογική ακοή
- ❖ 26 – 30 dB: οριακή βαρηκοΐα
- ❖ 31 – 40 dB: ελαφριά βαρηκοΐα
- ❖ 41 – 60 dB: μέτρια βαρηκοΐα
- ❖ 61 – 70 dB: μέτρια-σοβαρή βαρηκοΐα
- ❖ 71 – 90 dB: σοβαρή βαρηκοΐα
- ❖ 90 dB+: πολύ σοβαρή βαρηκοΐα

Λόγος για κώφωση γίνεται όταν η νευροαισθητήρια βαρηκοΐα είναι μεγαλύτερη των 90 dB, όπου η ακοή δεν είναι χρήσιμη ούτε με ακουστικό βοήθημα (Αδαμόπουλος, 2001).

5.2.1.2. Ηχοκάλυψη

Κατά την εξέταση της αέρινης αγωγής ο ήχος μεταφέρεται στο μη εξεταζόμενο αυτί όταν η ένταση του κυμαίνεται από 40 έως 60 dB, ενώ στην εξέταση της οστέινης αγωγής όταν ο ήχος κυμαίνεται από 0 έως 10 dB. Συνεπώς το μη εξεταζόμενο αυτί πρέπει να ηχοκαλύπτεται στις εξής περιπτώσεις: α) κατά την εξέταση της οστέινης αγωγής, όταν η διαφορά μεταξύ αέρινης και οστέινης αγωγής ξεπερνάει τα 10 dB και β) κατά την εξέταση της αέρινης αγωγής, όταν ο ουδός της αέρινης αγωγής του εξεταζόμενου αυτιού υπερέρχει τον ουδό της οστέινης αγωγής του μη εξεταζόμενου αυτιού, κατά 40 dB και άνω.

Ελάχιστος ήχος κάλυψης: ΕΗΚ

Μέγιστος ήχος κάλυψης: ΜΗΚ

Ο ήχος που χρησιμοποιείται στην κάλυψη πρέπει να είναι μικρότερος ή ίσος του ΜΗΚ και να βρίσκεται στα όρια ανάμεσα στον ΜΗΚ και ΕΗΚ.

Υπάρχουν δυο αξιόλογοι τρόποι ηχητικής κάλυψης:

- 1) Κάλυψη του μη εξεταζόμενου αυτιού με χαμηλότερη συχνότητα από αυτή που ανιχνεύθηκε στο εξεταζόμενο αυτί.
- 2) Χρησιμοποίηση «λευκού θορύβου». Πρόκειται για χρησιμοποίηση όλου του φάσματος συχνοτήτων που γίνονται αντιληπτές από τον άνθρωπο και που αποστέλλονται για κάλυψη ταυτόχρονα (Αδαμόπουλος, 2001).

5.2.2. Τονοδότες – Προσδιορισμός τύπου βαρηκοΐας

Οι τονοδότες ή τα διαπασών χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό του τύπου της βαρηκοΐας. Σε κάθε εξέταση με τονοδότες λαμβάνονται υπόψη τα εξής:

- Επιλογή του σωστού τονοδότη (συνήθως χρησιμοποιούνται τα 512 ή 1024 HZ).
- Ο τονοδότης πρέπει να τοποθετηθεί με ακρίβεια στην σωστή οστική περιοχή, είτε πρόκειται για το μέτωπο είτε για την μαστοειδή απόφυση.
- Προτιμάται η διακοπτόμενη παρά η συνεχόμενη εφαρμογή πάνω στο οστό.
- Τα άκρα από τα σκέλη του διαπασών πρέπει να βρίσκονται στην ευθεία του έξω ακουστικού πόρου γιατί στο σημείο αυτό ακούγεται καλύτερα από οποιαδήποτε άλλη θέση.
- Το «χτύπημα» δεν πρέπει να γίνεται στο γόνατο ή όπου αλλού αλλά μεταξύ του αντίχειρα και του δείκτη και πρέπει να είναι ελαφρύ γιατί σκοπός της δοκιμασίας είναι να προσδιοριστεί ο ουδός της ακουστότητας.
- Πρέπει να επαναλαμβάνονται πάντα τα αποτελέσματα που είναι αμφίβολα.
- Μια αθόρυβη αίθουσα θεωρείται ότι είναι επαρκής και δεν είναι απαραίτητο η δοκιμασία να πραγματοποιείται σε ειδικούς ηχομονωμένους θαλάμους.

5.2.2.1. Δοκιμασία Weber

Η δοκιμασία αυτή έχει πολύ σημαντική διαγνωστική αξία για τον ΩΡΛ ιατρό. Ο ειδικός εξεταστής τοποθετεί τον τονοδότη στη μέση γραμμή του κεφαλιού και ζητά από τον εξεταζόμενο να πει που ακούει τον ήχο, σε ένα από τα δύο αυτιά ή στο κέντρο της κεφαλής. Σε περιπτώσεις φυσιολογικής ακοής ο ήχος ακούγεται στο κέντρο του κεφαλιού ή ακαθόριστα στο κεφάλι. Δυνατότερα ή καλύτερα στο παθολογικό αυτί ακούγεται σε

περιπτώσεις βαρηκοΐας αγωγιμότητας. Τότε λέγεται ότι το Weber πλαγιάζει το παθολογικό αυτί. Αντίστροφα, σε περιπτώσεις νευροαισθητήριας βαρηκοΐας ο ήχος ακούγεται καλύτερα στο φυσιολογικό αυτί και λέγεται ότι το Weber πλαγιάζει στο φυσιολογικό αυτί.

Μερικοί ασθενείς, δυσκολεύονται να προσδιορίσουν που ακούγεται καλύτερα ο ήχος, ενώ άλλοι δεν μπορούν να δεχτούν ότι ακούγεται καλύτερα ο ήχος στο παθολογικό αυτί. Οι παράγοντες αυτοί περιορίζουν την αξιοπιστία της δοκιμασίας αυτής. Μερικοί υποστηρίζουν ότι ο θόρυβος που υπάρχει στην αίθουσα που γίνεται η εξέταση, δεν φτάνει στο αυτί με βαρηκοΐα αγωγιμότητας, έτσι το τελικό αποτέλεσμα είναι το παθολογικό αυτί να λαμβάνει ανεπηρέαστα τον ήχο μέσω της οστέινης οδού.

Άλλες απόψεις σχετικά με το συμβαίνει κατά την δοκιμασία Weber είναι οι εξής:

- Στην περίπτωση της βαρηκοΐας αγωγιμότητας, το ηχητικό ερέθισμα που φτάνει στο παθολογικό αυτί είναι ισχυρότερο γιατί εμποδίζεται η «απώλεια» ήχου από το εσωτερικό αυτί δια του έξω ακουστικού πόρου από την παθολογική κατάσταση που υπάρχει.
- Το παθολογικό αυτί αλλάζει τη φάση του ήχου που ερεθίζει τον κοχλία, έτσι το ηχητικό ερέθισμα στο παθολογικό αυτί έχει μία φάση που υπερέχει σε σχέση με αυτή του φυσιολογικού αυτιού. Ο καθένας ξεχωριστά από τους παράγοντες αυτούς αλλά και οι δύο μαζί προκαλούν και εξηγούν το πλάγιασμα του Weber στο παθολογικό αυτί.

Καλές θέσεις εκτός από τη συνήθη θέση του τονοδότη, το μέσο του μετώπου, επίσης θεωρούνται το ριζορίνιο ή τα δόντια που είναι θέσεις που προκαλούν δυνατότερο ηχητικό ερέθισμα για την οστέινη αγωγή.

5.2.2.2. Δοκιμασία Rinne

Η δοκιμασία Rinne στηρίζεται στην άποψη ότι σε βλάβη της τυμπανικής μεμβράνης, ο ήχος ακούγεται καλύτερα από την οστέινη αγωγή παρά από την αέρινη. Κατά την δοκιμασία Rinne γίνεται σύγκριση της αέρινης και της οστέινης αγωγής στο ίδιο αυτί. Για να εξεταστεί η ακρόαση από τη διεξαγωγή αέρα, το στέλεχος του τονοδότη τοποθετείται κοντά στον έξω ακουστικό πόρο. Για να εξεταστεί η ακρόαση μέσω των οστών, το στέλεχος τοποθετείται στη μαστοειδή απόφυση, έτσι ο ήχος πηγαίνει άμεσα στα κύτταρα νεύρων του εσωτερικού αυτιού παρακάμπτοντας το μέσο αυτί.

Το φυσιολογικό αυτί ακούει τον ήχο δια μέσω της αέρινης αγωγής για διπλάσιο χρόνο απ' ότι της οστέινης. Σε μεγάλο βαθμό βαρηκοΐας αγωγιμότητας, συμβαίνει το αντίστροφο, ενώ σε μικρού βαθμού βαρηκοΐας η σχέση αυτή δεν αντιστρέφεται, αλλά

εξισούται. Ο ασθενής ακούει λίγο περισσότερο μέσω της οστέινης αγωγής. Σε νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα ο ασθενής ακούει περισσότερο χρόνο μέσω της αέρινης αγωγής. Η χρονική διάρκεια όμως είναι μικρότερη και από τις δύο αγωγές.

Μια άλλη παραλλαγή της διαδικασίας είναι η τοποθέτηση του τονοδότη σε απόσταση 3-4 εκ. από τον έξω ακουστικό πόρο, , ώσπου να πει ο εξεταζόμενος ότι σταματά να ακούγεται ο ήχος και η άμεση τοποθέτηση του στελέχους αυτού στη μαστοειδή απόφυση. Αν ο ήχος συνεχίζει να ακούγεται σημαίνει ότι η οστέινη αγωγή είναι καλύτερη από την αέρινη. Άλλοι ΩΡΛ τοποθετούν πρώτα το διαπασών για λίγα δευτερόλεπτα στη μαστοειδή απόφυση και μετά στον έξω ακουστικό πόρο και ζητούν από τον εξεταζόμενο να πει πού ακούει καλύτερα τον ήχο, πίσω από τον αυτί ή μπροστά. Πολλοί ειδικοί ωστόσο, χρησιμοποιούν τη δική τους μέθοδο, η οποία συνήθως είναι συνδυασμός των παραπάνω.

Σε περίπτωση φυσιολογικής ακοής και νευροαισθητήριας βαρηκοΐας, συνήθως η ακοή είναι καλύτερη μέσω της αέρινης αγωγής και τότε η δοκιμασία Rinne θεωρείται θετική (+). Αντίθετα, σε περίπτωση βαρηκοΐας αγωγιμότητας η ακοή είναι καλύτερη μέσω της οστέινης αγωγής και η δοκιμασία Rinne θεωρείται αρνητική (-).

Το θετικό Rinne οφείλεται στο γεγονός ότι ο τονοδότης ακούγεται καλύτερα από την αέρινη αγωγή.

Το αρνητικό Rinne μπορεί να οφείλεται στους εξής παράγοντες:

- Σε πιθανή μηχανική απόφραξη του έξω ή μέσου ους, η οποία εμποδίζει τον ήχο να φθάσει στον κοχλία.
- Στην πιθανή υπόθεση ότι στην οστέινη αγωγή ο ήχος παρακάμπτει το μέσω ους και ως εκ τούτου δεν επηρεάζεται από τυχόν βλάβες του και φθάνει κατευθείαν στον κοχλία χωρίς ελάττωση.

Όταν το ένα αυτί έχει πλήρη κώφωση και το άλλο έχει φυσιολογική ακοή, το παθολογικό αυτί δεν ακούει τον ήχο μέσω καμίας αγωγής. Στη τοποθέτηση του τονοδότη στο κωφό αυτί, το ηχητικό κύμα φθάνει στον φυσιολογικό κοχλία. Στην περίπτωση αυτή έχουμε το λεγόμενο ψευδο- Rinne και επιβάλλεται η ηχητική κάλυψη του φυσιολογικού αυτιού (Ηλιάδης Θ-Κεκές Γ, 1986). Στην πραγματικότητα πρόκειται για αρνητικό Rinne στο παθολογικό αυτί.

5.2.3. Ομιλητική Ακουομετρία

Το αν ένας εξεταζόμενος ακούει ή όχι τους ημιτονικούς ήχους δεν δίνει την απάντηση αν το ίδιο μπορεί να κάνει και με τους ήχους της ομιλίας. Έτσι για παράδειγμα,

σε περιπτώσεις διαταραχής κεντρικής ακουστικής λειτουργίας, εντοπίζεται πρόβλημα στην ακουστική επεξεργασία των ήχων ομιλίας.

Επίσης, το σήμα των ήχων της ομιλίας είναι πιο περίπλοκο απ' ότι οι ημιτονικοί ήχοι:

- ✓ Ο ημιτονικός ήχος έχει μία μόνο συχνότητα, ενώ ο ήχος της ομιλίας αποτελείται από πολλές συχνότητες συντονισμού.
- ✓ Οι λέξεις, οι επιμέρους ήχοι της ομιλίας και τα φωνήματα, δεν έχουν την ίδια ένταση και διάρκεια μεταξύ τους. Αυτό οφείλεται στα χαρακτηριστικά του ρέοντα λόγου και στα χαρακτηριστικά του ομιλητή όπως : χροιά, ένταση, ύψος (Ηλιάδης Θ-Κεκές Γ, 1986).

Ο προσδιορισμός του ουδού της ομιλίας είναι όμοιος με αυτόν του ουδού στην τονική ακουομετρία, με την διαφορά ότι στην πρώτη περίπτωση ο εξεταζόμενος όχι μόνο ακούει αλλά και αντιλαμβάνεται την ομιλία. Κατά την δοκιμασία αυτή ο ασθενής επαναλαμβάνει δισύλλαβες κοινές λέξεις οι οποίες τονίζονται με την ίδια ένταση και στις δύο συλλαβές. Ο ουδός σε decibel αντιπροσωπεύει το χαμηλότερο επίπεδο, στο οποίο ο εξεταζόμενος επαναλαμβάνει με ακρίβεια το 50% των λέξεων που του χορηγούνται. Ο ουδός αυτός συμπίπτει περίπου ± 5 με τον μέσο όρο των ουδών των συχνοτήτων 500, 1000 και 2000 HZ της τονικής ακουομετρίας. Εάν δεν συμβαίνει αυτό, πιθανότητα ο εξεταζόμενος να έχει: κακή ικανότητα διάκρισης, λειτουργική βαρηκοΐα, σοβαρή μείωση της ακοής του σε υψηλές συχνότητες ή δεν ακούει τα σύμφωνα.

Στην δοκιμασία της διάκρισης της ομιλίας, όσον αφορά την ελληνική γλώσσα, επαναλαμβάνει 50 δισύλλαβες, φωνητικώς ισορροπημένες λέξεις και προσδιορίζεται η εκατοστιαία αναλογία των λέξεων, τις οποίες ακούει και κατανοεί ο εξεταζόμενος. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι ο εξεταζόμενος να ακούει άνετα τις λέξεις, για αυτό η ένταση των χορηγούμενων λέξεων είναι 30 – 40 dB μεγαλύτερη από τον ουδό της αντίληψης. Φυσιολογική αντίληψη και αναγνώριση των λέξεων θεωρείται ότι έχει ο εξεταζόμενος όταν επαναλαμβάνει σωστά το 90% των λέξεων (Αδαμόπουλος, 2001).

Το σήμα της ομιλίας που εκπέμπεται προς τον εξεταστή αποτελείται από λέξεις και προτάσεις που είναι ειδικά κατασκευασμένες για το σκοπό αυτό. Οι μετρήσεις πρέπει να περιλαμβάνουν:

- Τον ουδό αναγνώρισης της ομιλίας: δηλαδή την ελάχιστη ένταση στην οποία μπορεί ο εξεταζόμενος να εντοπίσει την παρουσία ή μη του σήματος της ομιλίας, χωρίς απαραίτητα να μπορεί να κατανοήσει το περιεχόμενο της.
- Τον ουδό πρόσληψης της ομιλίας: δηλαδή την ελάχιστη ένταση στην οποία ο εξεταζόμενος μπορεί να αναγνωρίσει και να επαναλάβει τις λέξεις μεμονωμένα και να

κατανοήσει τη ροή του λόγου. Η ένταση αυτή μπορεί να υπολογιστεί αν προστεθεί ηχητική πίεση ίση με 20 dB στο κατώφλι της ακουστότητας.

- Το επίπεδο της πιο άνετης ακουστότητας: δηλαδή της τιμής που αντιστοιχεί στο επίπεδο εκείνο της ενίσχυσης του ήχου που είναι πιο κατάλληλο για την πρόσληψη της ομιλίας από τον εξεταζόμενο. Εδώ τα ομιλητικά ερεθίσματα που χρησιμοποιούνται είναι ένα κομμάτι της ροής του λόγου.
- Το επίπεδο δυσάρεστης ακουστότητας ή όριο πόνου: δηλαδή το ανώτατο όριο πέραν του οποίου η ακουστότητα του λόγου είναι αφόρητα δυνατή και ικανό να προκαλέσει πόνο. Το επίπεδο αυτό είναι χρήσιμο για να βρεθεί το ανώτερο όριο βάση του οποίου θα καθοριστούν οι εντάσεις στις οποίες θα δοθούν τα τεστ της ομιλητικής ακουομετρίας. Βοηθάει επίσης στο να ρυθμιστεί η μέγιστη δυνατή ενίσχυση του ήχου για την κατάλληλη προσαρμογή των ακουστικών στις διαδικασίες εκμάθησης του λόγου. Το φυσιολογικό αυτί ενέχεται ηχητικά επίπεδα μέχρι και 90 - 100 dB (120 dB SPL).
- Το δυναμικό εύρος ομιλίας: υπολογίζεται αν αφαιρέσουμε τον ουδό πρόσληψης της ομιλίας από το επίπεδο της δυσάρεστης ακουστότητας. Το αποτέλεσμα της αφαίρεσης μας δίνει το μέγεθος των ακουστικών υπολειμμάτων, δηλαδή την χρήσιμη ακοή του εξεταζόμενου και χρησιμεύει στη ρύθμιση της έντασης του ακουστικού ενός παιδιού με τον ακουολόγο.
- Τον ουδό διακριτικής ικανότητας: δηλαδή την ικανότητα διάκρισης ακουστικών παρόμοιων λέξεων και ήχων με παρόμοια φωνολογική σύνθεση. Κατά την εξέταση αυτή, η ένταση ρυθμίζεται σε υψηλότερα επίπεδα από τον ουδό πρόσληψης της ομιλίας και σημειώνεται το ποσοστό των λέξεων που αναγνωρίζονται σε συνάρτηση με την ένταση εκπομπής του σε dB. Οι συναρτήσεις ονομάζονται καμπύλες διακριτικής λειτουργίας και το σχήμα τους μπορεί να δείξει την φύση της παθολογίας του αυτιού. Σε βαρηκοΐα αγωγιμότητας υπάρχει μετατόπιση της καμπύλης προς τα δεξιά χωρίς αλλαγή στο σχήμα από την φυσιολογική καμπύλη Α. Αντίθετα η αλλοίωση του σχήματος της καμπύλης συνεπάγεται νευροαισθητήρια βαρηκοΐα. Σκοπός της μέτρησης αυτής είναι να διαπιστωθεί εάν παρά την ικανότητα του εξεταζόμενου να αντιλαμβάνεται τους ήχους της ομιλίας, υπάρχει και δυσκολία στην διάκριση λεκτικών σχημάτων (Γιαννάκη Ε, 2008).

Απαραίτητη θεωρείται η ηχοκάλυψη του μη εξεταζόμενου αυτιού για τον φόβο της ενδεχόμενης υποκλοπής. Στην ομιλητική ακουομετρία ισχύουν οι ίδιοι κανόνες και

ενδείξεις με την τονική ακουομετρία, με την διαφορά ότι ο ήχος κάλυψης είναι στενότερου φάσματος από αυτόν που χρησιμοποιείται για την τονική.

Εφαρμογές της ομιλητικής ακουομετρίας:

- ❖ Εκτίμηση της ακουστικής ικανότητας: ακουολογική εκτίμηση των βαρήκων ασθενών, προεγχειρητική και μετεγχειρητική εξέταση των ασθενών.
- ❖ Διαγνωστική ακουολογία: προσδιορισμός και εντόπιση της νευροαισθητηριακής βλάβης.
- ❖ Ανίχνευση των λειτουργικών βαρηκοιών, μη οργανικών, ιδιαίτερα σε μεγάλους οργανισμούς, σε ασφαλιστικά ταμεία και στο στρατό.
- ❖ Για την κατάλληλη επιλογή των ακουστικών βαρηκοΐας.
- ❖ Κυρίως ποιοτική αλλά και ποσοτική εκτίμηση του βαθμού ακουστικής αναπηρίας.

5.2.3.1. Ομιλητικό ακουόγραμμα

Το ομιλητικό ακουόγραμμα απεικονίζεται σε ένα επίπεδο που ορίζεται από δυο κάθετες μεταξύ τους συντεταγμένες. Στον κάθετο άξονα σημειώνεται η διακριτική ικανότητα σε εκατοστιαία αναλογία και στον οριζόντιο άξονα η ένταση σε decibel. Το ομιλητικό ακουόγραμμα είναι στην ουσία η καμπύλη της διακριτικής ικανότητας, η οποία παριστάνει το σύνολο των διακριτικών ικανοτήτων σε κάθε ένταση ομιλίας και έχει σχήμα S. Αφορά κυρίως τις συχνότητες από 250 HZ μέχρι 4000 HZ. Η ένταση της φωνής δίνεται με τον ακουομετρητή αρχίζοντας πάντα με ένταση με 100 dB και στην συνέχεια σε κάθε δέκα λέξεις κατεβαίνουμε κατά 10 ή 5 dB μέχρι ο ασθενής να ακούει το 50% των λέξεων ή και λιγότερο. Στη συνέχεια, η διακριτική ικανότητα σε ένταση, μεταφέρεται στο ομιλητικό ακουόγραμμα και έτσι παίρνουμε την καμπύλη της διακριτικής ικανότητας.

Η διαδικασία εκτέλεσης της ομιλητικής ακουομετρίας είναι όμοια με αυτή της τονικής, μόνο που απαιτείται επιπλέον μία πηγή παραγωγής ομιλίας. Η πηγή αυτή μπορεί να είναι η φωνή του εξεταστή ή ένα κασετόφωνο ή δίσκο με ηχογραφημένο το απαραίτητο υλικό. Η χρήση του κασετόφωνα ή του δίσκου δίνει τη δυνατότητα ρύθμισης της έντασης ομιλίας που φτάνει στο αυτί του εξεταζόμενου, επακριβώς και κατά βούληση. Η μετάδοση της ομιλίας γίνεται στον εξεταζόμενο με τα ακουστικά ή με τα μεγάφωνα αν θέλουμε να έχουμε ομιλητική ακουομετρία ελεύθερου πεδίου. Στην δεύτερη περίπτωση εξετάζουμε και τα δύο αυτιά μαζί. Για τη σωστή διεξαγωγή της εξέτασης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα εξής: 1) το υλικό που χρησιμοποιείται πρέπει να είναι καθορισμένο, 2) η προφορά και η χροιά της φωνής του ομιλητή έχουν σημαντικό ρόλο, 3) πρέπει να ξεκαθαριστεί η μέθοδος

μέτρησης των αποτελεσμάτων, 4) η ικανότητα του εξεταστή είναι πολύ σημαντική για την εξέταση (Ηλιάδης Θ-Κεκές Γ, 1986).

Όπως είπαμε, στην βαρηκοΐα αγωγιμότητας η γραφική παράσταση είναι όμοια με της φυσιολογικής ακοής, δηλαδή μοιάζει με S ενώ στην νευροαισθητήρια βαρηκοΐα, η διάκριση των λέξεων είναι μειωμένη. Η γραφική παράσταση είναι βραχύτερη στο κάθετο σκέλος της και η διάκριση των λέξεων δεν βελτιώνεται, παρά την αύξηση της έντασης των χορηγούμενων λέξεων. Σε περιπτώσεις οπισθοκοχλιακής βλάβης η αύξηση της έντασης των λέξεων που χορηγούνται πέρα από ένα σημείο, προκαλεί μείωση της ικανότητας διάκρισης των λέξεων. Αυτό το τελευταίο ονομάζεται φαινόμενο Rollover (Αδαμόπουλος, 2001).

5.3. Αντικειμενική Ακουομετρία

5.3.1. Τυμpanομετρία

Η τυμpanομετρία ή η ακουομετρία σύνθετης αντίστασης στηρίζεται στην μέτρηση της ηλεκτροακουστικής αντίστασης του αυτιού που σχηματίζεται μετά από μετάδοση ήχου μέσα στο αυτί. Αντίθετα από την τονική ακουομετρία, η μέθοδος αυτή δεν δίνει ποσοτική μέτρηση της απώλειας της ακοής αλλά καθορίζει τη φύση της ακουστικής διαταραχής με μεγαλύτερη σαφήνεια. Εντοπίζει δηλαδή εάν επρόκειται για βαρηκοΐα τύπου αγωγιμότητας ή νευροαισθητήρια, αν υπάρχει κάποια βλάβη στο μέσο ουσ και που αποδίδεται αυτή (Γιαννάκη Ε, 2008).

Η τυμpanομετρία είναι πάρα πολύ αξιοποιήσιμη στην μελέτη των παιδιών με εκκριτική μέση ωτίτιδα. Γενικώς η τυμpanομετρία: α) βοηθάει στην διάγνωση σε περίπτωση που η ωτοσκόπηση είναι αμφίβολη ή δύσκολη, β) επαληθεύει την ωτοσκοπική διάγνωση, ειδικά όταν η τυμpanική μεμβράνη είναι αδιαφανής, και γ) παρέχει τη δυνατότητα του ομαδικού ακουολογικού ελέγχου.

Επίσης είναι χρήσιμη και στην εκτίμηση άλλων παθολογικών καταστάσεων όπως:

- Της μέσης ωτίτιδας.
- Του χολοστεατώματος.
- Του υγρού της τυμpanικής κοιλότητας.
- Των ουλών ή της πάχυνσης του τυμpanικού υμένα.
- Της καθήλωσης των ακουστικών οσταρίων.
- Της διακοπής συνέχειας των ακουστικών οσταρίων.
- Της πίεσης του μέσου αυτιού.
- Της κινητικότητας της τυμpanικής μεμβράνης.

- Της λειτουργίας της ευσταχιανής σάλπιγγας.
- Της ύπαρξης ή μη οργανικής βλάβης (Αδαμόπουλος, 2001).

Εκτός από τα παιδιά με παθήσεις του μέσου αυτιού, στα οποία επηρεάζεται η πρόσληψη και η ανάπτυξη του λόγου, η τυμπανομετρία χρησιμοποιείται συχνά στην εξέταση παιδιών και ενηλίκων με ειδικές ανάγκες, αφού ο χρόνος μέτρησης είναι ελάχιστος (60 – 90 sec ανά αυτί) και τα αποτελέσματα της εξέτασης δεν επηρεάζονται από τη συγκέντρωση, τη διάθεση ή την ικανότητα του εξεταζόμενου (Γιαννάκη Ε, 2008).

Στην τυμπανομετρία γίνονται μετρήσεις της ενδοτικότητας της τυμπανικής μεμβράνης σε σχέση με τις αντίστοιχες μεταβολές της πίεσης στον έξω ακουστικό πόρο. Στις μετρήσεις αυτές θεωρείται δεδομένο ότι τα τοιχώματα του έξω ακουστικού πόρου είναι πρακτικά ασυμπίεστα και οι μεταβολές της πίεσης αφορούν μόνο την τυμπανική μεμβράνη. Η τυμπανική μεμβράνη έχει την μεγαλύτερη παλμική της ικανότητα όταν η πίεση είναι ίση και από τις δύο πλευρές της.

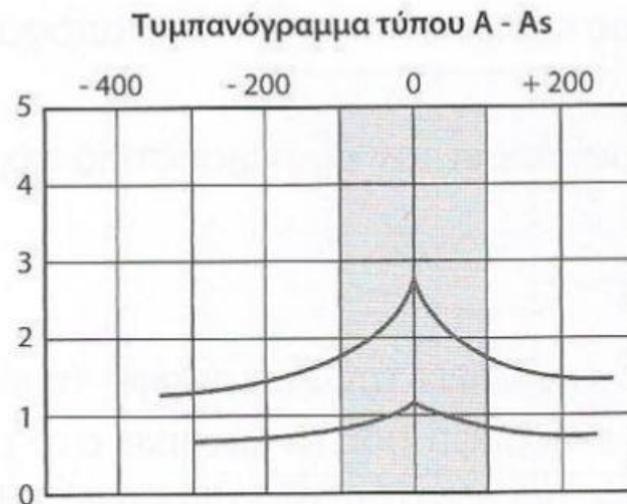
Η διαδικασία της τυμπανομετρίας περνά από συγκεκριμένα στάδια: τοποθετείται η στεφάνη του ακουστικού στο κεφάλι του εξεταζόμενου και η θηλή στον έξω ακουστικό πόρο και με περιστροφικές κινήσεις επιτυγχάνεται η αεροστεγή εφαρμογή της. Στη συνέχεια αυξάνεται η πίεση στον έξω ακουστικό πόρο μέχρι 200mm H₂O, και αμέσως μετά μειώνεται -400mm H₂O. Με τον τρόπο αυτό μετράμε την ακουστική αντίδραση ή την ενδοτικότητα της τυμπανικής μεμβράνης.

Με την σύνδεση αυτόματου καταγραφέα δίνεται η δυνατότητα αυτόματης καταγραφής των μετρήσεων και η λήψη του τυμπανογράμματος, δηλαδή της γραφικής παράστασης. Το τυμπανόγραμμα δείχνει στον άξονα x την πίεση σε mm H₂O και στον άξονα ψ την ενδοτικότητα, δηλαδή εκφράζει την κινητικότητα της τυμπανικής μεμβράνης ανάλογα με τις ασκούμενες πιέσεις (Γιαννάκη Ε, 2008). Η γραφική παράσταση ταξινομείται σε τρεις τύπους:

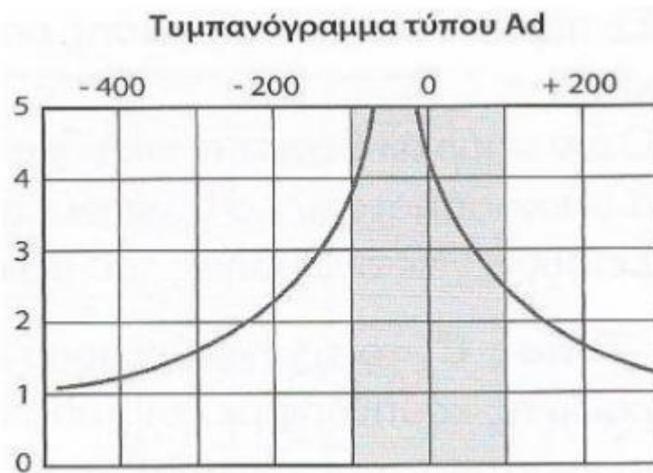
ο **Τύπος Α:** ο τύπος αυτός είναι ο φυσιολογικός. Το τυμπανόγραμμά του εμφανίζει κορυφή που καταγράφεται με ευκρίνεια και η οποία αντιστοιχεί σε πίεση του έξω ακουστικού πόρου 0 mm H₂O. Το σημείο αυτό αντιστοιχεί στη μέγιστη ενδοτικότητα. Ο τύπος Α συναντάται σε άτομα με φυσιολογική λειτουργία του μέσου ους όπως και σε ασθενείς με ωτοσκλήρυνση εφόσον η νόσος δεν έχει επηρεάσει ακόμα την κινητικότητα της τυμπανικής μεμβράνης (Ζιάβρα Ν, Σκευάς Α, 2009).

Στον τύπο Α υπάγονται:

i) Ο **τύπος As**: εδώ το τυμπανόγραμμα είναι χαμηλοκόρυφο. Η τιμή της μέσης ενδοτικότητας δηλώνει ακαμψία του συστήματος του μέσου ους, όπως στην ωτοσκλήρυνση, την τυμπανοσκλήρυνση, την ουλοποιημένη τυμπανική μεμβράνη και την αγκύλωση της σφύρας (Παπαφράγκου Κ, 1996).

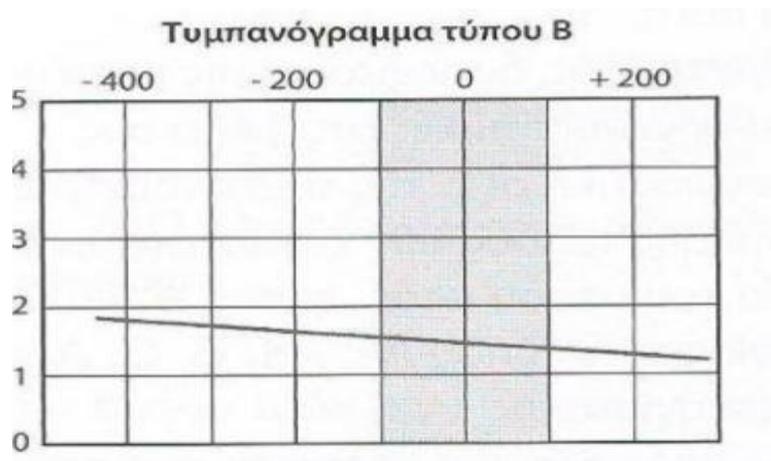


ii) Ο **τύπος Ad**: το τυμπανόγραμμα είναι με υψηλή κορυφή της γραφικής παράστασης και δηλώνει μεγάλη ευκινησία του συστήματος του μέσου ους, όπως στη διακοπή ακουστικής αλυσίδας και σε περιπτώσεις ατροφικής τυμπανικής μεμβράνης ή μεγάλης ατροφικής ουλής (Παπαφράγκου Κ, 1996).

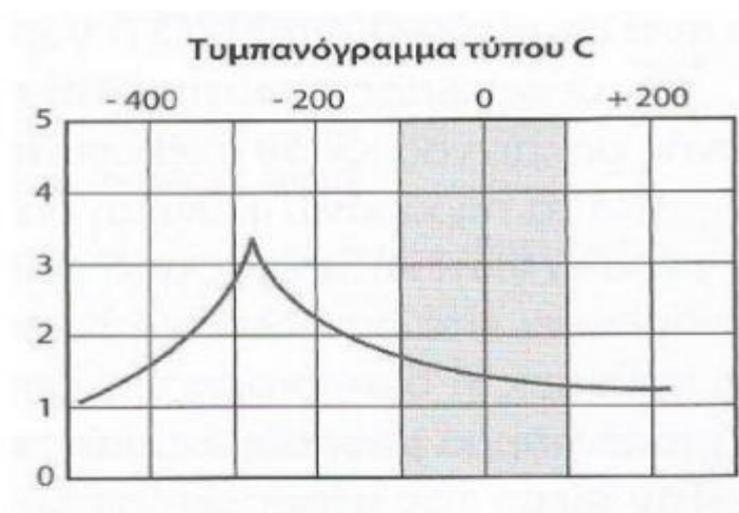


ο **Τύπος B**: το τυμπανόγραμμα σε αυτόν τον τύπο εμφανίζει χαμηλή κορυφή ή δεν εμφανίζει κορυφή με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατός ο προσδιορισμός του σημείου της μέγιστης ενδοτικότητας. Έτσι στην τυμπανογραφική καμπύλη, η

ενδοτικότητα παραμένει σχεδόν αμετάβλητη καθ' όλη τη διάρκεια της μεταβολής της πίεσης στον έξω ακουστικό πόρο. Ο τύπος Β ανευρέσκεται σε ασθενείς με εκκριτική ωτίτιδα, αλλά και με χρόνια μέση ωτίτιδα όπου υπάρχει διάτρηση της τυμπανικής μεμβράνης, σε συγγενείς ανωμαλίες του μέσου ωτός, σε τραυματικές ρήξεις της τυμπανικής μεμβράνης, όταν υπάρχει βύσμα κυψελίδας που αποφράσσει τον έξω ακουστικό πόρο και σε περιπτώσεις τοποθέτησης σωληνίσκου αερισμού που δεν έχει αποφραχθεί (Ζιάβρα Ν, Σκευάς Α, 2009).



ο **Τύπος C**: μοιάζει με τον τύπο Α τυμπανογράμματος με την διαφορά όμως ότι η κορυφή της καμπύλης εδώ αντιστοιχεί σε αρνητικές πιέσεις μεγαλύτερες από -100 mm H₂O. Ο τύπος αυτός είναι ενδεικτικός δυσλειτουργίας της ευσταχιακής σάλπιγγας (Ζιάβρα Ν, 2004), (Σκευάς Α, 1998), (Ballenger-Snow, 1998).



5.3.2. Ακουστικό αντανακλαστικό

Το αντανακλαστικό του αναβολέα οφείλεται στη σύσπαση του μυός του αναβολέα και στα δυο αυτιά όταν χορηγηθεί ένα ηχητικό ερέθισμα 80-85 dB πάνω από τον ουδό ακοής σε μια συγκεκριμένη συχνότητα που συνήθως είναι 500, 1.000, 2.000 και 4.000 Hz. Αυτό εξηγείται από το γεγονός ότι υπάρχει σύνδεση των πυρήνων της ακουστικής οδού με τον πυρήνα του προσωπικού νεύρου τόσο ομόπλευρα όσο και ετερόπλευρα.

Για την έκλυση του αντανακλαστικού του μυός του αναβολέα, απαιτείται η ακεραιότητα όλων των ανατομικών δομών που σχηματίζουν το αντανακλαστικό τόξο.

Με την έκλυση του αντανακλαστικού ο μυς του αναβολέα συσπάται και προκαλείται δυσκαμψία στο τυμπανοσταριώδες σύστημα, αύξηση της ακουστικής του αντίστασης η οποία καταγράφεται με τον τυμπανομετρητή. Η καταγραφή του αντανακλαστικού είναι δυνατή τόσο ομόπλευρα όσο και ετερόπλευρα επειδή το αντανακλαστικό εκλύεται αμφοτερόπλευρα.

Με το αντανακλαστικό του μυός του αναβολέα μπορεί να προσδιορισθεί σε ποιο σημείο υπάρχει βλάβη στην ακουστική οδό, στους πυρήνες μέχρι το επίπεδο της άνω ελαίας και στο προσωπικό νεύρο. Μεγαλύτερη σημασία έχει η παρουσία ή απουσία του ετερόπλευρου αντανακλαστικού. Η έκλυση του ετερόπλευρου αντανακλαστικού στα 80-85dB σε συνδυασμό με φυσιολογικό τυμπανόγραμμα δηλώνει την απουσία παθολογικών καταστάσεων στο μέσο αυτί και κατά συνέπεια φυσιολογική ακοή. Η εξέταση είναι σύντομη, αντικειμενική και μπορεί να γίνει σε όλες τις ηλικίες, από τα νεογνά έως τους υπερήλικες. Η παρουσία ή απουσία του αντανακλαστικού του αναβολέα σε συνδυασμό με τον τύπο του τυμπανογράμματος προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες για τη λειτουργική κατάσταση του μέσου ους και το είδος βαρηκοΐας.

Το αντανακλαστικό του μυός του αναβολέα δεν εκλύεται στις παρακάτω περιπτώσεις:

- 1) βαρηκοΐα > 62 dB,
- 2) έλλειψη του μυός του αναβολέα,
- 3) μυασθένεια,
- 4) ανοιχτή ευσταχιανή σάλπιγγα
- 5) διάτρηση τυμπανικής μεμβράνης,
- 6) υγρό στο κοίλο του τυμπάνου (εκκριτική ωτίτιδα),
- 7) διακοπή ή 8) καθήλωση της ακουστικής αλύσου (ωτοσκλήρυνση),
- 9) ακουστικό νευρίνωμα, και
- 10) όγκοι της γέφυρας στην περιοχή της άνω ελαίας.

5.3.3. Ηλεκτροακουομετρία

Η ηλεκτροακουομετρία είναι μια άλλη μέθοδος εκτίμησης των διαταραχών της ακοής, και ενδεικνύεται σε περιπτώσεις όπου δεν μπορεί να εφαρμοστεί η τονική ακουομετρία λόγω έλλειψης συνεργασίας του εξεταζόμενου ή λόγω της μικρής του ηλικίας. Η εκτίμηση αυτή επιτυγχάνεται με την εξέταση των ηλεκτρονικών δυναμικών του περιφερειακού ηλεκτρικού οργάνου της ακοής που σχηματίζονται σε απάντηση ηχητικών ερεθισμάτων. Τα είδη ηλεκτροακουομετρίας που υπάρχουν είναι τρία : 1) ηλεκτροκοχλιογραφία, 2) τα ακουστικά προκλητά δυναμικά του στελέχους (ABR) και τα 3) προκλητά δυναμικά του φλοιού (Γιαννάκη Ε, 2008).

Πρέπει να σημειωθεί ότι η ηλεκτροακουομετρία πρέπει να χρησιμοποιείται τελευταία και μόνο σε περιπτώσεις αμφιβολιών των αποτελεσμάτων των προηγούμενων διαδικασιών. Χρησιμοποιείται κυρίως σε περιπτώσεις παιδιών από 6 μηνών μέχρι 3 ετών .

Στις ενδείξεις για την εφαρμογή της ηλεκτροακουομετρίας συμπεριλαμβάνονται:

- Επαλήθευση των αποτελεσμάτων από άλλες πιο απλές εξετάσεις.
- Σε λειτουργικές βαρηκοΐες.
- Σε κλινικές και πειραματικές έρευνες.
- Σε παιδιά 6 μηνών έως 3 ετών που παρουσιάζουν πολλαπλά προβλήματα.
- Στην διαφορική διάγνωση κοχλιακής και οπισθοκοχλιακής βαρηκοΐας (Ηλιάδης Θ-Κεκές Γ, 1986).

5.3.3.1. Ηλεκτροκοχλιογραφία

Στην ηλεκτροκοχλιογραφία καταγράφονται τα δυναμικά του κοχλία και του ακουστικού νεύρου που προκαλούνται από την χορήγηση ηχητικών clicks. Αυτά τα δυναμικά θεωρούνται σύνθετα δυναμικά ενέργειας, είναι διφασικά στον ουδό, έχουν λανθάνοντα χρόνο, ο οποίος μειώνεται με την αύξηση της έντασης του σήματος.

Τα δυναμικά αυτά διακρίνονται σε:

- *Κοχλιακά μικρόφωνα:* μοιάζουν με την δόνηση της βασικής μεμβράνης και παράγονται κυρίως από τα έξω τριχωτά κύτταρα. Αυξάνουν σε εύρος με την αύξηση της έντασης του ερεθίσματος. Η ανεύρεση αυτών δηλώνει φυσιολογική λειτουργία του αυτιού.

- *Αθροιστικά δυναμικά:* προέρχονται από διάφορες πηγές. Στην πραγματικότητα εκφράζουν κυρίως την μεταβολή του βασικού ηλεκτρικού δυναμικού, που προκαλείται από το ακουστικό ερέθισμα και αντανακλούν τις ενδολεμφικές πιέσεις.
- *Δυναμικά ενέργειας:* είναι δυναμικά που παράγονται από την εκπόλωση του κοχλιακού νεύρου.
- *Ενδολεμφικά δυναμικά:* καθορίζονται από την αγγειώδη ταινία και την ηλεκτρολυτική ισορροπία (Αδαμόπουλος, 2001).

Κατά την ηλεκτροκοχλιογραφία τοποθετείται ένα ηλεκτρόδιο αναφοράς στη μαστοειδή απόφυση και στο μέσω της μετωπιαίας χώρας και ένα ενεργό ηλεκτρόδιο κοντά στον κοχλία του εξεταζόμενου (Αδαμόπουλος, 2001). Να σημειωθεί ότι ο εξεταζόμενος βρίσκεται σε ύπτια θέση. Η διατυμπανική τοποθέτηση του ενεργού ηλεκτροδίου γίνεται από τον ωτολόγο με γενική αναισθησία στα βρέφη και στα παιδιά και τοπική στους ενήλικους. Μετά τον καθαρισμό του δέρματος, τα ηλεκτρόδια αναφοράς επικολλώνται απλά στη θέση τους. Χρησιμοποιείται πάντα μια ηλεκτρολυτική αλοιφή, για την εξουδετέρωση της ηλεκτρικής αντίστασης της ξηρής επιδερμίδας. Με αυτό τον τρόπο επιτυγχάνεται η καλύτερη αγωγή των ηλεκτρικών δυναμικών από τα υγρά του σώματος προς το ηλεκτρόδιο (Ηλιάδης Θ-Κεκές Γ, 1986).

Στις ενδείξεις εφαρμογής της ηλεκτροκοχλιογραφίας περιλαμβάνονται:

- Διάγνωση της νόσου Meniere.
- Προσδιορισμός του ουδού ακοής.
- Διάγνωση του ακουστικού νευρινώματος.
- Καταγραφή των δυναμικών κατά τη διάρκεια επεμβάσεων στη περιοχή του έσω ωτός και του έσω ακουστικού πόρου.

5.3.3.2. Προκλητά ακουστικά δυναμικά του εγκεφαλικού στελέχους (ABR)

Τα Προκλητά ακουστικά δυναμικά του εγκεφαλικού στελέχους (ABR) είναι η καταγραφή της νευροηλεκτρικής δραστηριότητας του κοχλιακού νεύρου και των ακουστικών οδών του εγκεφαλικού στελέχους, που παρατηρείται μετά από χορήγηση ηχητικών ερεθισμάτων στο αυτί τα πρώτα 10 msec. Τα ABR εμφανίζονται ως 7 κυματομορφές με ονόματα: I, II, III, IV, V, VI, VII που προέρχονται από διάφορα σημεία. Το κύμα I προέρχεται από το κοχλιακό νεύρο, το κύμα II από τους κοχλιακούς πυρήνες, το

κύμα III από την άνω ελαία, το κύμα IV από τον έξω λημνίσκο, το κύμα V από τα οπίσθια διδύμια και το κύμα VI από το έσω γονατώδες σώμα. Τα κυριότερα κύματα είναι τα I, III, V και ιδίως το κύμα V είναι το πιο σταθερό. Τα χαρακτηριστικά των κυμάτων, που αξιολογούνται στην κλινική πράξη είναι: η μορφή, το πλάτος, οι λανθάνοντες χρόνοι, οι διακυματικοί χρόνοι και κυρίως οι χρόνοι του κύματος V (Ζιάβρα Ν, Σκευάς Α, 2009).

Για τη λήψη των ABR χρησιμοποιούνται ηχητικά ερεθίσματα διάφορων τύπων, οι συνηθέστεροι των οποίων είναι:

- ❖ *Ηχητικό click*: ακουστικό ερέθισμα ευρείας δέσμης συχνοτήτων από 0 – 8000 HZ, χρονικής διάρκειας 100 msec και με τη πιο γρήγορη δυνατή έναρξη που μπορεί να επιτευχθεί. Η ηχητική ενέργεια του click, κυρίως περιέχεται μεταξύ συχνοτήτων των 2000 – 4000 HZ, και ως εκ τούτου ελέγχει καλύτερα, κατά την εξέταση της ακουστικής ικανότητας, τις συχνότητες αυτές δηλαδή 2000 – 4000 HZ.
- ❖ *Tone burst*: πρόκειται περί καθαρών τόνων, που διαρκούν 1 – 10 msec και έχουν όμως βραδύτερους χρόνους εμφάνισης.
- ❖ *Tone pip*: ηχητικό ερέθισμα ειδικής μορφής.

Ο αριθμός των clicks, που χρησιμοποιούμε είναι συνήθως 2000. Αυτό τον αριθμό μπορούμε να το αυξήσουμε μέχρι 3000 ή 4000 ή και περισσότερο, όταν η καταγραφή δεν είναι ικανοποιητική, λόγω ηλεκτρικού θορύβου και επιθυμούμε σαφέστερη καταγραφή (Σκευάς, Καστανιουδάκης, 1995).

Οι βασικότερες **κλινικές εφαρμογές των ABR** είναι:

- I. Η εκτίμηση της ακουστικής ικανότητας με την βοήθεια των προκλητών ακουστικών δυναμικών είναι πολύ χρήσιμη για νεογέννητα, βρέφη και παιδιά. Η εξέταση αυτή, μας δίνει πληροφορίες για τη λειτουργική κατάσταση του κοχλίου και του κοχλιακού νεύρου, χωρίς να είναι αναγκαία η συνεργασία του ασθενούς. Με τη βοήθεια των ABR μπορούμε να εκτιμήσουμε και υπολογίσουμε τον ουδό ακοής του εξεταζόμενου καταγράφοντας το κύμα V.
- II. Κατά την καταγραφή αυτή μειώνουμε συνεχώς την ένταση του χορηγούμενου ακουστικού ερεθίσματος, μέχρι να εξαφανισθεί το κύμα V.
- III. Τα αποτελέσματα των ABR πρέπει να συνεκτιμώνται με τα αποτελέσματα της τυμπανομετρίας και της τονικής ακουομετρίας. Ο ουδός που προσδιορίζουμε με τη βοήθεια των ABR είναι συνήθως 10 – 20 dB HL πάνω από τον ουδό που προσδιορίζουμε με τη κλασσική τονική ακουομετρία για τις συχνότητες μεταξύ 2000 – 4000 HZ.

- IV. Σε ασθενή με βαρηκοΐα αγωγιμότητας ή αντιλήψεως κοχλιακού τύπου, ο βαθμός της βαρηκοΐας επιδρά στον λανθάνοντα χρόνο εμφάνισης του κύματος V (Σκευάς, Καστανιουδάκης, 1995).

5.3.3.3. Προκλητά ακουστικά δυναμικά του φλοιού

Τα προκλητά ακουστικά δυναμικά του φλοιού καταγράφονται ως διφασικό ή τριφασικό κύμα, που αρχίζει στα 50 msec και συνεχίζει πέρα από τα 200 msec. Πρόκειται για μια δευτεροπαθής αντίδραση, αφού το κύμα εμφανίζεται πολύ αργά και εκφράζει ένα φαινόμενο αντιλήψεως που μπορεί να συσχετισθεί με την ακοή. Θεωρείται πρόπον ο εξεταζόμενος να είναι ήρεμος και να μην κοιμάται γιατί η εξέταση επηρεάζεται από την κίνηση και το επίπεδο της συνείδησης.

Η κυματομορφή παρουσιάζει τέσσερα επάρματα:

- ✓ Η κυματομορφή P1 είναι θετική και παρουσιάζεται γύρω στα 50 msec.
- ✓ Η κυματομορφή N1 είναι αρνητική και παρουσιάζεται γύρω στα 100 msec.
- ✓ Η κυματομορφή P2 είναι θετική και παρουσιάζεται γύρω στα 150 – 180 msec.
- ✓ Η κυματομορφή N2 είναι αρνητική και παρουσιάζεται γύρω στα 200 – 250 msec (Αδαμόπουλος, 2001).

5.3.4. Ωτοακουστικές εκπομπές

Η ωτοακουστική εκπομπή είναι η ακουστική ενέργεια που δημιουργείται από τον κοχλία ως απόκριση σε παροχή ηχητικών ερεθισμάτων μέτριας έντασης στον έξω ακουστικό πόρο. Η χορήγηση ηχητικών ερεθισμάτων ενδέχεται να επιφέρει κίνηση των έξω τριχωτών κυττάρων του οργάνου του Corti. Στη πορεία η μηχανική ενέργεια που προκύπτει από την κινητικότητα των έξω τριχωτών κυττάρων διαβιβάζεται προς το εξωτερικό περιβάλλον μέσω της ακουστικής αλυσίδας της τυμπανικής μεμβράνης και του έξω ακουστικού πόρου.

Την ενέργεια αυτή κατέγραψε για πρώτη φορά ο Βρετανός Kemp και πρόκειται για σχετικά πρόσφατη ανακάλυψη. Πρόκειται για αντικειμενική ακουστική μέθοδος κατά την οποία διοχετεύουμε ακουστικό ερέθισμα με μικρό μεγάφωνο στον έξω ακουστικό πόρο. Οι δονήσεις της τυμπανικής μεμβράνης που είναι αποτέλεσμα της ενέργειας αυτής (ωτοακουστικές εκπομπές) καταγράφονται με τη βοήθεια ενός ευαίσθητου μικροφώνου που εναποθετείται στον έξω ακουστικό πόρο.

5.3.4.1. Είδη ωτοακουστικών εκπομπών

Οι ωτοακουστικές εκπομπές ταξινομούνται σε: αυτόματες, προκλητές, παροδικά προκλητές, προϊόντα παραμόρφωσης. Η ταξινόμηση αυτή βασίζεται στη μέθοδο πρόκλησης και καταγραφής των εκπομπών. Οι αυτόματες ωτοακουστικές εκπομπές (SOAE's) δεν απαιτούν ακουστικό ερέθισμα για την παραγωγή τους και η ύπαρξη τους στα νεογνά και βρέφη φθάνει το 70-75% και στους ενήλικες στο 40-45%. Η κλινική τους σημασία είναι μάλλον μικρή. Οι προκλητές ωτοακουστικές εκπομπές (OAE) προκύπτουν μετά από παροχή ηχητικών ερεθισμάτων έντασης συνήθως από 50 – 80 dB στον έξω ακουστικό πόρο και κατατάσσονται σε σχέση με τον τύπο των ακουστικών ερεθισμάτων που τις δημιουργούν σε δύο κλινικά σημαντικές κατηγορίες, τις παροδικά προκλητές (TEOAE) και τα προϊόντα παραμόρφωσης (DPOAE). Στις παροδικά προκλητές διοχετεύεται ένα ακουστικό ερέθισμα στον έξω ακουστικό πόρο και καταγράφεται η απάντηση (Probst, et al, 1991) (Lutman, 1993). Οι ωτοακουστικές εκπομπές τύπου προϊόντων παραμόρφωσης (DPOAE's) παράγονται με τη χορήγηση ενός ηχητικού ερεθίσματος δύο καθαρών τόνων συχνοτήτων f1 και f2 ταυτόχρονα στον έξω ακουστικό πόρο (Πανταζόπουλος, 1972) (Ζιάβρα Ν, Σκευάς Α, 2009) (Δαγγίλας, 1998).

5.3.4.2. Συνθήκες καταγραφής ωτοακουστικών εκπομπών

Η καταγραφή των ωτοακουστικών εκπομπών γίνεται σε χώρο όπου ο θόρυβος του περιβάλλοντος δεν ξεπερνάει τα 40 με 50 dB και απαιτείται ηρεμία του εξεταζόμενου. Η ύπαρξη παθολογιάς μέσου ους επηρεάζει διπλά αφού η εκπομπή του ηχητικού ερεθίσματος δε φθάνει στα τριχωτά κύτταρα του κοχλίου αλλά εμποδίζεται και η επιστροφή της στον έξω ακουστικό πόρο για να καταγραφεί.

5.3.4.3. Κλινικές εφαρμογές ωτοακουστικών εκπομπών

Οι σημαντικότερες εφαρμογές των ωτοακουστικών εκπομπών είναι:

- 1) Μαζικός έλεγχος (screening) νεογνών
- 2) Διαγνωστική ακοολογική διερεύνηση σε παιδιά με νευρολογικά προβλήματα, αναπτυξιακή καθυστέρηση, πολλαπλά προβλήματα και παιδιά που δύσκολα εξετάζονται με τις συμβατικές μεθόδους.

- 3) Παρακολούθηση της ακοής ατόμων που λαμβάνουν θεραπεία με ωτοτοξικά φάρμακα ή ακτινοβολία του τραχήλου ή της κεφαλής.
- 4) Επαλήθευση της φυσιολογικής κοχλιακής λειτουργίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διερεύνηση για διαταραχές κεντρικής αιτιολογίας.
- 5) Διαφορική διάγνωση κοχλιακών και οπισθιο-κοχλιακών βαρηκοϊών.
- 6) Επαλήθευση της φυσιολογικής ακοής σε άτομα με μη οργανική απώλεια ακοής.
- 7) Πρώιμη ανίχνευση και διάγνωση κοχλιακής απώλειας ακοής λόγω θορύβου ή μουσικής.

Η παρουσία των ωτοακουστικών εκπομπών σημαίνει φυσιολογική ή σχεδόν φυσιολογική κοχλιακή λειτουργία και κατά επέκταση φυσιολογική ή σχεδόν φυσιολογική ακοή στις βασικές συχνότητες. Οι εκπομπές απουσιάζουν όταν υπάρχει παθολογία του μέσου αυτιού όπως ύπαρξη υγρού σε οξεία μέση ωτίτιδα και όταν ο ασθενής εμφανίζει βαρηκοΐα αγωγιμότητας ή νευροαισθητήρια στα 30-35 dB. Ένας πολύ μικρός αριθμός ατόμων με φυσιολογική ακοή δεν παράγει ωτοακουστικές εκπομπές.

5.4. Παιδοακουσλογία

Η φυσιολογική ανάπτυξη της γλώσσας, της ομιλίας, του λόγου, της επικοινωνίας και της εκπαίδευσης ενός παιδιού εξαρτώνται από την ύπαρξη ή όχι φυσιολογικής ακοής και για αυτό το λόγο θεωρείται πολύ σημαντική η ανεύρεση μέσων και μεθόδων για το προσδιορισμό της ακοής στο παιδί. Το ιδανικό βέβαια θα ήταν, ο έλεγχος της ακοής να ήταν δυνατός αμέσως μετά την γέννηση. Παρόλα αυτά υπάρχουν τεχνικές και μέθοδοι που επιτρέπουν τον προσδιορισμό της κατάστασης της ακοής ήδη από την βρεφική ηλικία.

Στην περίπτωση των παιδιών η διάγνωση, η έρευνα και η αντιμετώπιση διαφέρουν στον χώρο εφαρμογής από αυτόν στην περίπτωση των ενηλίκων. Οι χώροι είναι ειδικά διαμορφωμένοι και ηχητική απομονωμένοι από εξωτερικούς θορύβους και πολλά πρόσωπα.

Το πρώτο και βασικό κομμάτι της διάγνωσης είναι η λήψη ιστορικού. Κατά την διάρκεια λήψης του ιστορικού παρατηρούνται οι αντιδράσεις του παιδιού, η συμπεριφορά του και οι σχέσεις του με τους γονείς του. Οι ενότητες του ιστορικού που ενδιαφέρουν τον εξεταστή είναι:

- Εγκυμοσύνη και τοκετός.
- Κινητική ανάπτυξη.
- Ακουστική συμπεριφορά.
- Υποψία βαρηκοΐας.

- Ωτολογική εξέταση.
- Ψυχολογική εξέταση (Ηλιάδης Θ-Κεκές Γ, 1986).

Η έγκαιρη διάγνωση της βαρηκοΐας στα νεογνά και βρέφη επιτυγχάνεται με υποκειμενικές και αντικειμενικές μεθόδους. Με τη βοήθεια της νέας τεχνολογίας υπάρχει η δυνατότητα αντικειμενικού ελέγχου της ακοής στα νεογνά. Η επιλογή των μεθόδων εξαρτάται από την αναπτυξιακή ηλικία. Όσο πιο νωρίς αντιμετωπισθεί η βαρηκοΐα τόσο καλύτερη είναι η πρόγνωση για την ανάπτυξη της ομιλίας. Η στρατηγική της αντιμετώπισης του προβλήματος περιλαμβάνει την έγκαιρη διάγνωση της βαρηκοΐας, την έγκαιρη ενίσχυση της ακοής και την έγκαιρη έναρξη ειδικής ακουστικής αγωγής.

5.4.1. Υποκειμενικές διαδικασίες

5.4.1.1. Ανιχνευτική ακουομετρία

Στην υποκειμενική ακουομετρία διακρίνονται πέντε ομάδες ηλικιών, σύμφωνα με τις οποίες καθορίζεται ο τρόπος προσέγγισης του παιδιού και εφαρμογής διαδικασιών σε συνδυασμό βέβαια και με την ψυχοκινητική ανάπτυξη του παιδιού. Οι ομάδες είναι οι εξής:

- Νεογέννητα έως 6 μηνών.
- Βρέφη ηλικίας 6 – 18 μηνών.
- Βρέφη ηλικίας 18 – 30 μηνών.
- Νήπια ηλικίας 2 ½ - 5 χρονών.
- Παιδιά ηλικίας 5 χρονών και άνω.

Το αποτέλεσμα των υποκειμενικών διαδικασιών επηρεάζεται από την ικανότητα επικοινωνίας του παιδιού, τον βαθμό επικοινωνίας εξεταστή και παιδιού, την καταλληλότητα των μεθόδων, τις ηχητικές παραμέτρους του εξεταστικού οργάνου και τις ακουστικές παραμέτρους του εξεταστικού χώρου όπως π.χ οπτικά, ακουστικά και ψυχολογικά ερεθίσματα, εξωτερικοί θόρυβοι. Η συνεργασία των παιδιών στις υποκειμενικές μεθόδους επιτυγχάνεται με έμμεσο τρόπο (Ηλιάδης Θ-Κεκές Γ, 1986).

Παρουσίαση της εξέτασης ακοής των πέντε ομάδων

1. Εξέταση νεογέννητων και βρεφών μέχρι 6 μηνών:

Στην ομάδα αυτή, δεδομένου ότι στην συγκεκριμένη ηλικία εμφανίζεται η δυνατότητα για εντόπιση των ήχων και η ανακάλυψη της λειτουργίας της ακοής, η εξέταση

βασίζεται στα αυτόματα κινητικά αντανακλαστικά όπως: κλείσιμο των βλεφάρων, μορφασμοί προσώπου, ξύπνημα, κούνημα ποδιών, στο αντανακλαστικό του Μογο, στην παύση και στην αλλαγή της ενεργητικότητας.

Οι γονείς παραβρίσκονται στην εξέταση για να επιτευχθεί οικείο περιβάλλον. Η εμφάνιση των παραπάνω αντανακλαστικών επιτυγχάνεται με ήχους εντάσεων 70 – 85 dB και άνω που μεταδίδονται μέσω μεγαφώνου. Η εξέταση γίνεται σε ειδικό ακουολογικό κέντρο και συμμετέχουν δύο εξεταστές κατά την αξιολόγηση. Σε περίπτωση που το παιδί κοιμάται, δίνεται ένα ηχητικό ερέθισμα 80 – 90 dB για να ξυπνήσει. Μπορεί να μην έχουμε πλήρες αντανακλαστικό, αλλά μόνο κάποιους ελαφρούς μορφασμούς στο πρόσωπο, κλείσιμο βλεφάρων ή αλλαγή της ενεργητικότητας.

Για τα νεογέννητα προκειμένου να προκληθεί το αντανακλαστικό, η μικρότερη ένταση του ηχητικού ερεθίσματος που χρειάζεται κυμαίνεται περίπου στα 80 – 90 dB, ενώ τα νήπια 6 μηνών 30 dB ή και λιγότερο. Είναι δυνατόν και μετά από την εξέταση αυτή να είναι δύσκολη η σίγουρη απάντηση αν το παιδί ακούει ή όχι. Παρ' όλα αυτά υπάρχουν παιδιά που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου, τα οποία πρέπει να καταγράφονται και να παρακολουθούνται συχνά. Αν για κάποιο παιδί ισχύει ένα ή παραπάνω από τα παρακάτω τότε βρίσκεται σ'αυτές τις ομάδες: α) ιογενείς λοιμώξεις κατά την εγκυμοσύνη, β) κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, γ) οικογενειακό ιστορικό βαρηκοΐας, δ) υψηλά επίπεδα χολελυθρίνης στα νεογνά, ε) λιποβαρή νεογνά, με βάρος γέννησης λιγότερα από 1500 γραμμάρια, (Γιαννάκη Ε, 2008).

2. Εξέταση βρεφών ηλικίας 6 – 18 μηνών:

Από την ηλικία των 6 μηνών, η πλήρης νευρολογική ανάπτυξη του νηπίου, μας επιτρέπει να συγκεντρώσουμε περισσότερες πληροφορίες για την ακουστική κατάσταση του παιδιού. Η ανιχνευτική ακουομετρία χρησιμοποιείται με επιτυχία στην ομάδα αυτή. Κατά την ανιχνευτική ακουομετρία χρησιμοποιούνται διάφορες ηχητικές πηγές, κατά προτίμηση οικείες στο παιδί και γίνεται έλεγχος της απόκρισης του.

Σε αυτήν την ηλικία το βρέφος έχει αρχίσει να εντοπίζει την κατεύθυνση των ηχητικών πηγών με στροφή του κεφαλιού. Κατά την εξέταση, η μητέρα του βρέφους το κρατάει στην αγκαλιά της έχοντας τον εξεταστή καθισμένο ακριβώς μπροστά του ώστε να μπορεί να παρατηρεί κάθε κίνηση, μορφασμό και αντίδραση του παιδιού ενώ ο βοηθός εξεταστής στέκεται πλάγια και πίσω για να είναι έξω από το οπτικό πεδίο του παιδιού.

Οι ηχητικές πηγές πρέπει να είναι στο ίδιο οριζόντιο επίπεδο με το αυτί του παιδιού και σε απόσταση ενός μέτρου και ποτέ πίσω ή διαγώνια του. Κατά την εξέταση ο

εξεταστής απασχολεί το παιδί με διάφορα παιχνίδια. Το κάθε αυτί εξετάζεται ξεχωριστά με ηχητικά ερεθίσματα χαμηλών και υψηλών συχνοτήτων.

Αρχικά παράγονται ηχητικά ερεθίσματα μικρής έντασης και αν το παιδί δεν αντιδρά, αυξάνεται προοδευτικά η ένταση τους. Φυσιολογική ακοή θεωρείται ότι έχει κάθε παιδί που αντιδρά με στροφή της κεφαλής σε δύο πηγές χαμηλών συχνοτήτων και σε δύο υψηλών συχνοτήτων. Άριστο ηχητικό ερέθισμα αποτελεί η ρυθμική επανάληψη του γράμματος S.

3.Εξέταση παιδιών ηλικίας 18 – 30 μηνών:

Τα παιδιά της ηλικίας αυτής έχουν αναπτύξει αρκετές ικανότητες αντίδρασης στους ήχους και έχουν αποκτήσει και κάποιες εμπειρίες, πάνω στις οποίες βασίζονται οι δοκιμασίες που εφαρμόζονται. Για να υπάρχει πραγματική συνεργασία μεταξύ εξεταστή και παιδιού στις δοκιμασίες αυτές χρειάζεται να επικρατεί φιλικό περιβάλλον.

Η εξέταση των παιδιών αυτών γίνεται μέσα από ένα παιχνίδι, στο οποίο συμμετέχει η μητέρα του παιδιού, το παιδί και ο εξεταστής. Η μητέρα παίζει με ένα παιχνίδι με το παιδί της και σε κατάλληλη στιγμή ο εξεταστής μπαίνει στο παιχνίδι λέγοντας σιγανά στο παιδί: «δείξε μου την κούκλα», «δώσε μου την μπάλα», ή «δείξε μου τη μύτη σου», «που είναι τα παπούτσια σου;». Εισάγονται ερωτήσεις που απαιτούν σωματογνωσία ανάλογα με την ψυχοκινητική ανάπτυξη του παιδιού.

Στη συνέχεια ο βοηθός εξεταστής προχωράει στην παραγωγή ήχων χαμηλών και υψηλών συχνοτήτων. Ο εξεταστής παρατηρεί κάθε στιγμή την ανταπόκριση του παιδιού στους ήχους. Στην ομάδα αυτής της ηλικίας, όπως είναι φανερό, εκτός από την ανιχνευτική ακουομετρία και την τυμπανομετρία, χρησιμοποιείται και η ομιλητική ακουομετρία, γεγονός που βοηθάει στο να προσδιοριστεί αν το παιδί ακούει μόνο ήχους ή αν άρχισε να αναπτύσσει και μικρές λέξεις.

4. Εξέταση παιδιών ηλικίας 2 ½ - 5 χρονών:

Τα παιδιά αυτής της ηλικίας βρίσκονται σε μια διαφορετική φάση ψυχοκινητικής ανάπτυξης και έτσι οι ειδικοί είναι σε θέση να κάνουν πλήρη ακουολογική εξέταση. Σε αντίθεση με την ακουομετρική εξέταση, στην ακουολογική εξέταση, δεν ελέγχεται μόνο αν το παιδί ακούει τους ήχους ή όχι αλλά και αν καταλαβαίνουν την έννοια των λέξεων και των φράσεων, αν δηλαδή έχει σχηματίσει ένα είδος διακριτικής ικανότητας. Επιπλέον ελέγχεται αν το παιδί έχει αναπτύξει συνειρμό, σκέψη και μνήμη. Στην ομάδα αυτή λοιπόν,

χρησιμοποιείται η ομιλητική ακουομετρία προσαρμοσμένη στην ηλικία του παιδιού και η παιγνιοακουομετρία που βασίζεται στην ανάπτυξη του εξαρτημένου αντανακλαστικού.

i) Ομιλητική ακουομετρία:

Το παιδί κάθεται στην αγκαλιά της μητέρας του, ή δίπλα της σε μία παιδική καρέκλα γύρω από ένα χαμηλό τραπεζάκι και ο εξεταστής απέναντι.

Ο εξεταστής δίνει στο παιδί παιχνίδια ή ένα βιβλίο με πολύχρωμες εικόνες. Με φυσικότητα και φιλικότητα το πλησιάζει για να παίξουνε ή του ζητάει να του δείξει διάφορες εικόνες από το βιβλίο. Ο εξεταστής παρατηρεί παράλληλα τη φωνή, την προφορά, την άρθρωση και το λεξιλόγιο του παιδιού. Με τον τρόπο αυτό παρέχονται σημαντικές πληροφορίες για τον βαθμό και την ποιότητα της βαρηκοΐας, αφού η ομιλία ενός παιδιού με βαρηκοΐα αγωγιμότητας είναι διαφορετική από ένα παιδί με νευροαισθητήρια βαρηκοΐα. Σταδιακά, ο εξεταστής απομακρύνεται από το παιδί κατά ένα μέτρο και πότε από δεξιά και πότε από αριστερά του ζητά να δείξει διάφορα αντικείμενα ή εικόνες, πάντα όμως γνωστά στο παιδί ή διδαγμένα προηγούμενα.

ii) Παιγνιοακουομετρία:

Η εξέταση αυτή στηρίζεται στη θεωρία των εξαρτημένων αντανακλαστικών. Διδάσκουμε στο παιδί να κάνει μια κίνηση κάθε φορά που ακούει έναν ήχο. Οι κινήσεις και το παιχνίδι κατευθύνονται από τον εξεταστή και όχι αντίστροφα, γιατί η διαδικασία δεν παύει να είναι εξέταση, έστω και αν στο παιδί φαίνεται παιχνίδι. Σημαντική είναι η συμμετοχή της μητέρας στην διαδικασία, η οποία αποσκοπεί στη μίμηση της συμπεριφοράς της από το παιδί της. Η μητέρα πετάει ένα παιχνίδι σε ένα καλάθι ή να δώσει μια κάρτα στον εξεταστή όταν ακούει τον ήχο. Υπάρχουν πολλά παιχνίδια που μπορούν να χρησιμοποιηθούν, όλα όμως έχουν ένα αντικειμενικό σκοπό: την εξέταση της ακοής και τη λήψη του τονικού ακουογράμματος.

Σε παιδιά που δεν αντιλαμβάνονται την εξέταση με την ομιλία μπορεί να χρησιμοποιηθεί το παιχνίδι «βάλτο παιχνίδι». Αρχικά διδάσκεται στο παιδί να βάλει έναν κρίκο σε ανάλογη θέση μόλις ακούσει τον ήχο. Στη συνέχεια διδάσκεται στο παιδί να κάνει την κίνηση μόλις ακούσει την λέξη «βάλτο», ενώ κοιτάζει τον εξεταστή στο στόμα. Σιγά σιγά ο εξεταστής απομακρύνεται από το οπτικό πεδίο του παιδιού, ενώ συνεχίζεται η εξέταση. Η λέξη αυτή χρησιμοποιείται γιατί έχει σημασία και συγχρόνως έχει ισχυρή ένταση.

5. Εξέταση παιδιών ηλικίας 5 χρονών και άνω:

Στα φυσιολογικά παιδιά μεγαλύτερα των 5 ετών, εφαρμόζονται όλοι οι τρόποι εξέτασης της τονικής ακουομετρίας των ενηλίκων. Όταν η συνεργασία με το παιδί δεν είναι δυνατή και δεν επιφέρει αποτελέσματα, τότε διαμορφώνονται ανάλογα οι προηγούμενες μέθοδοι.

Επίσης, ο εξεταστής των παιδιών, είναι καλό να γνωρίζει ότι παρά την υπομονή, την επιμονή και την αγάπη του, πολλές φορές δεν είναι δυνατόν να προσδιοριστεί ο βαθμός βαρηκοΐας του παιδιού στην πρώτη επίσκεψη. Η πλήρης ακουστική ικανότητα ενός παιδιού μπορεί να προσδιοριστεί και μετά από 2 ή 3 επισκέψεις (Ηλιάδης Θ-Κεκές Γ, 1986).

5.4.1.2. Παίγνιο-ακουομετρία

Από την ηλικία των 2,5 ετών το παιδί μπορεί να υποβληθεί σε πλήρη ακοολογική εκτίμηση με τη μέθοδο της παιγνιο-ακουομετρίας. Η μέθοδος στηρίζεται στη θεωρία των εξαρτημένων αντανακλαστικών. Το παιδί διδάσκεται να κάνει μία ορισμένη κίνηση όταν ακούει ήχο. Υπάρχει ποικιλία παιχνιδιών που μπορούν να χρησιμοποιηθούν, όλα όμως έχουν έναν αντικειμενικό σκοπό, την εξέταση της ακοής και τη λήψη τονικού ακοογράμματος. Ο εξεταστής συνεργάζεται με το παιδί και παρατηρεί τη φωνή του, την προφορά, την άρθρωση και το λεξιλόγιό του, από τα οποία παίρνει χρήσιμες πληροφορίες για το βαθμό και την ποιότητα της βαρηκοΐας, αφού η ομιλία ενός παιδιού με βαρηκοΐα αγωγιμότητας διαφέρει από την ομιλία ενός παιδιού με νευροαισθητήρια βαρηκοΐα.

5.4.2. Αντικειμενικές διαδικασίες

5.4.2.1. Ακουομετρία αντίστασης

Η ακουομετρία αντίστασης ή συντομότερα τυμπανομετρία, είναι αντικειμενική μέθοδος εξέτασης της λειτουργίας του περιφερικού οργάνου της ακοής. Η μέθοδος δίνει σημαντικές πληροφορίες για τις παθολογικές καταστάσεις του μεσαίου αυτιού. Οι πληροφορίες που μας δίνει αφορούν την κινητικότητα της τυμπανικής μεμβράνης, την πίεση του μέσου αυτιού, τη λειτουργική κατάσταση της ακουστικής σάλπιγγας και την

ακεραιότητα της ακουστικής αλυσίδας. Οι εξετάσεις που πραγματοποιούνται είναι η τυμπανομετρία και το αντανακλαστικό του αναβολέα.

5.4.2.1.1. Τυμπανομετρία

Η τυμπανομετρία χρησιμοποιείται ευρέως στην παιδική ακουολογία. Τα πλεονεκτήματα της είναι πάρα πολλά. Το κύριο μειονέκτημά της σε βρέφη και παιδιά είναι η αδυναμία εκτέλεσης αυτής λόγω των κινήσεων του παιδιού. Κάθε κίνηση, κλάμα ή κραυγή συλλέγεται από το μικρόφωνο της συσκευής και δίνει λανθασμένα αποτελέσματα. Εάν παρόλο την προσπάθεια για φιλική και ήρεμη ατμόσφαιρα το παιδί είναι πολύ ενεργητικό, χρησιμοποιούνται καταπραϋντικά του κεντρικού νευρικού συστήματος, τα οποία δεν επηρεάζουν τα αποτελέσματα της τυμπανομετρίας (Δοξιάδης, 1972).

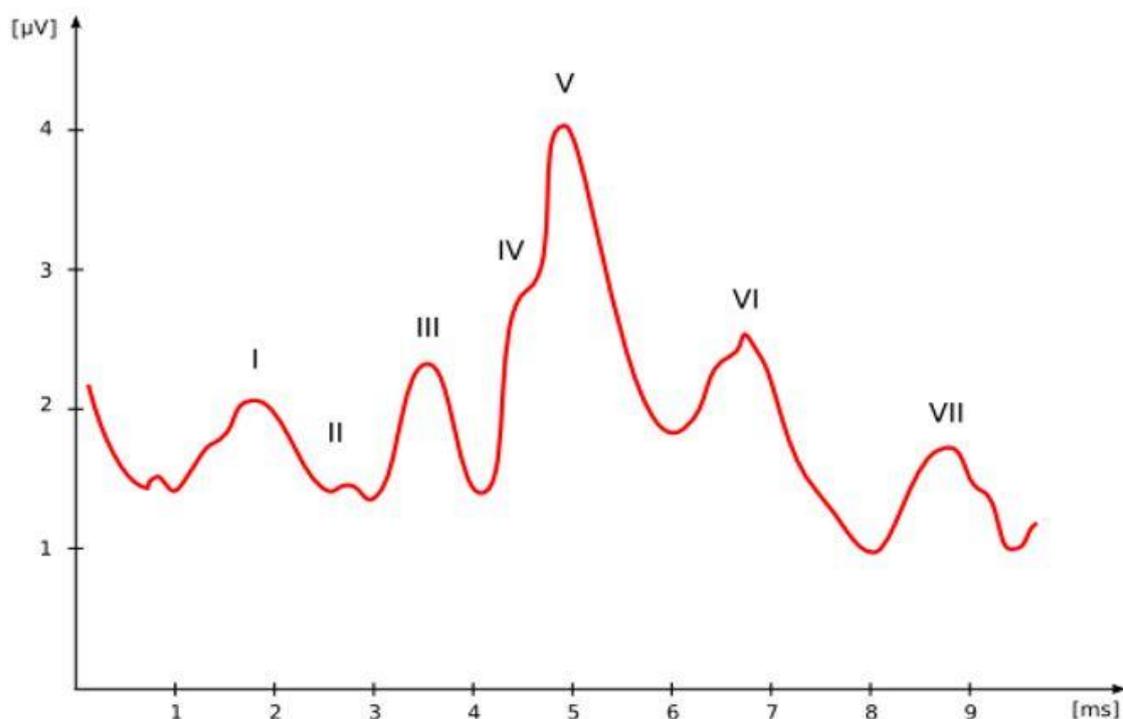
Η τυμπανομετρία ασχολείται με τις μετρήσεις της ενδοτικότητας της τυμπανικής μεμβράνης σε συνάρτηση με τις αντίστοιχες μεταβολές της πίεσης του αέρα στον έξω ακουστικό πόρο. Η σχηματική καταγραφή των μετρήσεων ονομάζεται τυμπανόγραμμα. Το τυμπανόγραμμα εκφράζει ουσιαστικά την κινητικότητα της τυμπανικής μεμβράνης ανάλογα με τις ασκούμενες πιέσεις. Υπάρχουν τρεις βασικοί τύποι τυμπανογραμμάτων: i) Φυσιολογικό τυμπανόγραμμα ii) Δε σχηματίζεται κορυφή: Ύπαρξη υγρού στο μέσο αυτί. iii) Μετάθεση κορυφής προς τα αριστερά: Δυσλειτουργία ακουστικής σάλπιγγας.

5.4.2.1.2. Αντανακλαστικό του αναβολέα

Το αντανακλαστικό του αναβολέα οφείλεται στη σύσπαση του μυός του αναβολέα όταν δοθεί ηχητικό ερέθισμα 80-85 dB πάνω από τον ουδό ακουστότητας. Το αντανακλαστικό του αναβολέα διακρίνεται σε ομόπλευρο και ετερόπλευρο. Μεγαλύτερη σημασία έχει η παρουσία ή απουσία του ετερόπλευρου αντανακλαστικού. Η έκλυση του ετερόπλευρου αντανακλαστικού στα 80-85dB σε συνδυασμό με φυσιολογικό τυμπανόγραμμα δηλώνει την απουσία παθολογικών καταστάσεων στο μέσο αυτί και κατά συνέπεια φυσιολογική ακοή. Η μέθοδος είναι σύντομη, αντικειμενική και μπορεί να εφαρμοστεί σε όλες τις ηλικίες, από τα νεογνά έως τους υπερήλικες. Η παρουσία ή απουσία του αντανακλαστικού του αναβολέα σε συνδυασμό με τον τύπο του τυμπανογράμματος προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες για τη λειτουργική κατάσταση του μέσου ους και τον τύπο βαρηκοΐας.

5.4.2.2. Ακουστικά προκλητά δυναμικά εγκεφαλικού στελέχους (ABR)

Η εισαγωγή των ακουστικών προκλητών δυναμικών του εγκεφαλικού στελέχους (ABR) στην κλινική πράξη αποτέλεσε την επανάσταση στη διάγνωση της παιδικής βαρηκοΐας τη δεκαετία 1980-1990. Η ηλεκτροφυσιολογική αυτή μέθοδος είναι ιδιαίτερα σημαντική στην εξέταση ασθενών που δεν ανταποκρίνονται στην ακοομετρία συμπεριφοράς. Η απόκριση του ακουστικού οργάνου σε ηχητικό ερέθισμα είναι δυνατόν να καταγραφεί με τη χρήση ηλεκτρονικών υπολογιστών εφοδιασμένων με ειδικά προγράμματα. Η μέθοδος αυτή ονομάζεται ηλεκτροακοομετρία. Η ηλεκτροακοομετρία προσφέρει τη δυνατότητα ελέγχου της κατάστασης της ακουστικής οδού από τα τριχωτά του κοχλία μέχρι τον ακουστικό φλοιό, όπου βρίσκεται το κέντρο της ακοής. Τα ακουστικά προκλητά δυναμικά του εγκεφαλικού στελέχους προέρχονται από το ακουστικό νεύρο και την ακουστική οδό του στελέχους, στα δέκα πρώτα δευτερόλεπτα μετά το ηχητικό ερέθισμα. Τα κύματα που καταγράφονται είναι επτά σε αριθμό (Εικόνα 22). Στα νεογνά οι κυματομορφές είναι κάπως διαφορετικές. Συνήθως εμφανίζονται τα κύματα I, III και V και ο λανθάνων χρόνος είναι μεγαλύτερος.



Εικόνα 22: Ακουστικά προκλητά δυναμικά.

Κύμα I : ακουστικό νεύρο

Κύμα II : ακουστικό νεύρο

Κύμα III : κοχλιακοί πυρήνες

Κύμα IV : ελαία

Κύμα V : έσω λημνίσκος

Κύμα VI : inferior colliculus

Κύμα VII : inferior colliculus

Η μέθοδος είναι αντικειμενική, αξιόπιστη, σχετικά σύντομη, απαιτεί οργανωμένο εργαστήριο και δίνει αξιόπιστα αποτελέσματα όταν εκτελείται σε κατάλληλες συνθήκες. Ασφαλώς, δεν αποτελεί ειδική εξέταση της ακοής και δεν καταγράφεται ως ακουόγραμμα τονικό, δίνει όμως σημαντικές πληροφορίες για την λειτουργική κατάσταση του ακουστικού νεύρου και της ακουστικής οδού. Η αξιολόγηση των κυματομορφών βασίζεται στους λανθάνοντες χρόνους, στη μορφολογία, στις ενδοκυματικές διαφορές και το ύψος των αιχμών.

Ένα ενεργό ηλεκτρόδιο τοποθετείται στην κορυφή της κεφαλής, ένα δεύτερο ηλεκτρόδιο τοποθετείται στην μαστοειδή απόφυση του αυτιού που εξετάζεται και ένα τρίτο στο μέτωπο που είναι ηλεκτρόδιο γείωσης. Πριν από την τοποθέτηση των ηλεκτροδίων καθαρίζονται τα σημεία τοποθέτησης (Mason, 1985). Το ακουστικό ερέθισμα φθάνει στα αυτιά με μικρά ακουστικά ή ενδοωτιαία βύσματα. Στόχος είναι η ανεύρεση του ελάχιστου ακουστικού ερεθίσματος σε clicks ή καθαρούς τόνους που δίνει καταγραφή ακουστικών προκλητών δυναμικών. Στα παιδιά αυτό που είναι σημαντικό είναι η αναγνώριση της καταγραφής του κύματος V.

5.4.2.3. Ωτοακουστικές εκπομπές (βλέπε σελίδα 128)

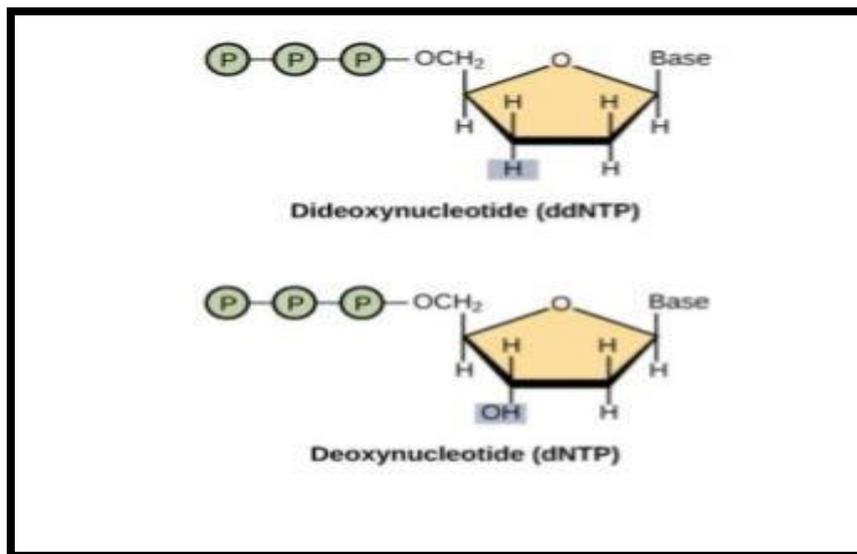
5.5. Μέθοδοι γενετικής ανάλυσης

5.5.1. Αλληλούχιση πρώτης γενιάς – Τεχνική Sanger

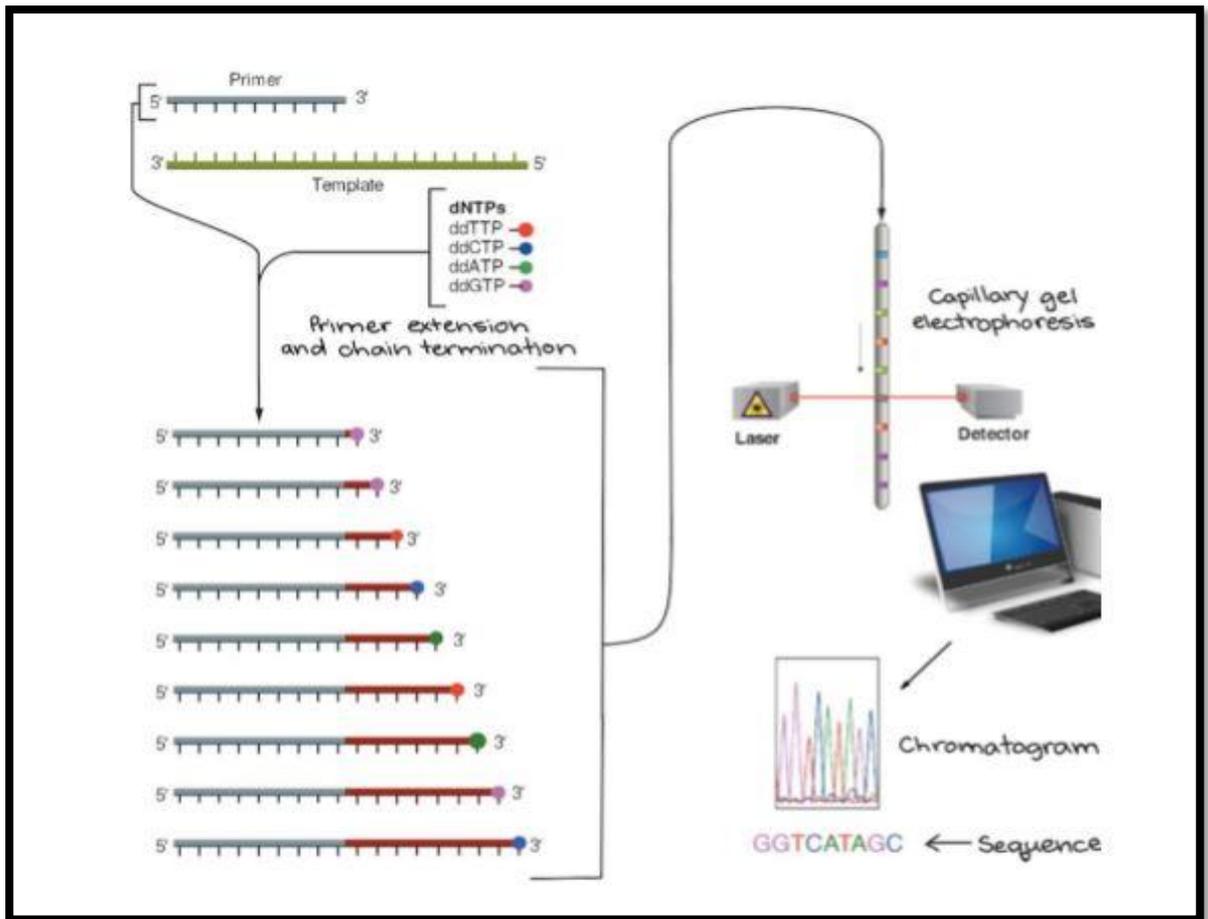
Για τη διάγνωση της βαρηκοΐας που οφείλεται σε γονιδιακές μεταλλάξεις κρίνεται αναγκαία η μελέτη του γονιδιώματος σε συγκεκριμένους γενετικούς τόπους. Στην Ελλάδα στην παρούσα φάση υπάρχουν εργαστήρια γενετικής που αναλαμβάνουν γενετικό έλεγχο με τη μέθοδο αλληλούχισης νέας γενιάς (NGS: Next Generation Sequencing) και με μικροσυστοιχίες (Microarray) (Piatto VB, et al, 2005) (Cytogenomics).

Αρκετά χρόνια πριν, όταν ένας κλινικός ή ερευνητής χρειαζόταν να καθορίσει με ακρίβεια την αλληλουχία ενός εξωνίου (το κάθε εξώνιο είναι περιοχή έκφρασης πρωτεϊνών, τα ιντρόνια είναι περιοχές του DNA που δε μεταφράζονται σε πρωτεΐνες) ενός συγκεκριμένου γονιδιακού τόπου, πχ τη βασική μετάλλαξη 35delG, ήταν αναγκασμένος να

ακολουθήσει την βασική αλληλούχιση του DNA ή αλληλούχιση πρώτης γενιάς ή κατά Sanger (DNA sequencing ή Sanger sequencing) (Deignan Joshua L & Grody Wayne W, 2001). Σε ένα δοκιμαστικό σωλήνα τοποθετούσαν το δείγμα που είχε πιο πριν αποδιαταχθεί, δηλαδή είχαν διασπαστεί οι δύο αλυσίδες του DNA και είχε αναμειχθεί με DNA πολυμεράση, με εκκινητές αντιγραφής που βοηθούν τη DNA πολυμεράση να ξεκινήσει την αντιγραφή (primer) και με κατάλληλα τροποποιημένα νουκλεοτίδια που είχαν την ικανότητα να διακόψουν την αντιγραφή σε συγκεκριμένα σημεία. Τοποθετώντας το δείγμα μέσα σε συγκεκριμένο περιβάλλον με ένα είδος μόνο νουκλεοτιδίων, ήταν δυνατόν κανείς να προσδιορίσει το είδος της βάσης που περιείχε σε κάθε θέση στη συγκεκριμένη αλληλουχία. Τα νουκλεοτίδια αυτά που χρησιμοποιούνταν, δεν είχαν υδροξύλιο στον 3' άνθρακα της δεσοξυριβοζης με αποτέλεσμα να μη μπορούσαν να δημιουργίσουν φωσφοδιεστερικό δεσμό με το επόμενο νουκλεοτίδιο. Έτσι, με το τρόπο αυτό, προσδιοριζόταν επακριβώς η αλληλουχία του γενετικού τόπου που ήταν επιθυμητή προς μελέτη (Nikifivora Marina, et al, 2015) (Van Camp G, Smith RJ., 2018).



Εικόνα 23: Δομή ddNTP (η έλλειψη υδροξυλίου στη θέση 3 το καθιστά ανίκανο να σχηματίσει φωσφοδιεστερικό δεσμό) και dNTP (φυσιολογικό νουκλεοτίδιο που σχηματίζει φωσφοδιεστερικούς δεσμούς)



Εικόνα 24: Μέθοδος αλληλουχίας κατά Sanger (www.khanacademy.org)

5.5.2. Αλληλούχιση νέας γενιάς – Τεχνολογία NGS

Μια άλλη μέθοδος που έφερε επανάσταση στις τεχνικές αλληλούχισης γενετικού υλικού και χρησιμοποιείται στις σημερινές μέρες, είναι η αλληλούχιση νέας γενιάς (NGS) η οποία έδωσε την ευκαιρία σε επιστήμονες να καθορίζουν τις αλληλουχίες ολόκληρου του γονιδιώματος μέσα σε μόνο μία μέρα. Η τεχνολογία NGS, σε σύγκριση με την αλληλούχιση πρώτης γενιάς, είναι πολύ πιο γρήγορη, γιατί στην ουσία μελετά την αλληλουχία ενός τμήματος DNA κατά θραύσματα και συγχρόνως και όχι κατά σειρά όπως γίνεται στην τεχνική Sanger. Στη συνέχεια, με τη βοήθεια της βιοπληροφορικής, τα θραύσματα ενώνονται σχηματίζοντας μια αλληλούχιση ολόκληρου τμήματος. Άλλο πλεονέκτημα της εν λόγω μεθόδου είναι ότι είναι πιο ακριβής και αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι μία συγκεκριμένη αλληλουχία μπορεί να διαβαστεί πολλαπλές φορές.

5.5.3. Αλληλουχία στοχευμένων εξωνίων – Μέθοδος WES

Η αλληλούχιση νέας γενιάς μπορεί να εφαρμοσθεί για την χαρτογράφηση ολόκληρων γονιδιωμάτων ή ακόμη και συγκεκριμένων περιοχών μέσα στο γονιδίωμα οι οποίες μπορεί να ενδιαφέρουν τον εκάστοτε ερευνητή ή κλινικό, όπως πχ η αλληλούχιση μόνο των εξωνίων (Behjati Sam & Tarpey S Patric, 2013). Η τελευταία αυτή μέθοδος λέγεται μέθοδος WES: whole-exome sequencing, και καθορίζει την αλληλουχία στοχευμένων εξωνίων, άρα και συγκεκριμένων πρωτεϊνών. Αν και η αλληλούχιση ολόκληρου του γονιδιώματος μπορεί να έχει εκτεταμένη χρήση, ωστόσο δεν είναι τόσο πρακτική όταν ο στόχος είναι να εντοπισθούν γονίδια που ευθύνονται για την κληρονομία συγκεκριμένων γενετικών παθήσεων και ιδίως αυτών που παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια. Η μέθοδος WES αποτελεί μία εύχρηστη εναλλακτική εξέταση στην μελέτη των γονιδίων αυτών. Αν και τα εξώνια αποτελούν μόνο το 1% του συνολικού ανθρώπινου γονιδιώματος, η αλληλούχιση τους είναι πολύ σημαντική, αφού το 85% των νοσημάτων που κληρονομούνται με το νόμο του Mendel, προκαλούνται από μεταλλάξεις στις περιοχές των εξωνίων (Atik Tahir, et al).

Με την αλληλούχιση WES, έγινε εφικτή η ανακάλυψη τόσο των γονιδίων που κληρονομούνται με αυτοσωμικά επικρατή τρόπο, με αυτοσωμικά υπολειπόμενο τρόπο, όσο και των γονιδίων που βρίσκονται πάνω στο Χ χρωμόσωμα και που συνδέονται με την εκδήλωση μη συνδρομικής, αλλά και συνδρομικής βαρηκοΐας. Η πρώτη περίπτωση εντοπισμού γονιδίου με τη μέθοδο NGS υπεύθυνου για μη συνδρομική βαρηκοΐα, είναι το TPRN που εδράζεται στον γενετικό τόπο DFNB79, ενώ η χρήση της τεχνικής WES πρόσφερε το 2010 την ανεύρεση ενός άλλου αλληλομόρφου από το οποίο προκαλείται μη συνδρομική βαρηκοΐα στο γονίδιο GPSM2 (Atik Tahir, et al).

5.5.4. Τεχνική ARMS PCR

Μία άλλη μέθοδος που εφαρμόζεται κυρίως για τη διάγνωση γενετικών παθήσεων είναι η ARMS PCR: Amplification-Refractory Mutation System. Η τεχνική αυτή συνιστά έναν απλό τρόπο για να ανακαλύψουμε μεταλλάξεις που προκαλούνται από αντικατάσταση βάσης ή μικρών ελλείψεων. Για να γίνει εφικτό αυτό, προστίθενται στο δείγμα κατάλληλα τμήματα βάσεων-ανιχνευτές, που θα αντιγράψουν μόνο τη συγκεκριμένη αλληλουχία που αναζητούμε. Με αυτό τον τρόπο είναι δυνατόν να διαγνώσουμε την απουσία ή την παρουσία ενός συγκεκριμένου αλληλομόρφου εντός δείγματος (Dorivaldo Lopes da Silva, et al, 2008) (Little S, 2001).

6. Αντιμετώπιση της βαρηκοΐας

6.1. Πρόληψη της παιδικής βαρηκοΐας

6.1.1. Πριν από τη σύλληψη

Άτομα που παρουσιάζουν κληρονομική κώφωση, ή που έχουν βεβαρημένο οικογενειακό ιστορικό, πρέπει να ζητούν γενετική συμβουλευτική πριν τεκνοποιήσουν. Η αποφυγή της έκθεσης σε ακτινοβολίες (πυρηνικά κατάλοιπα στο περιβάλλον, ιατρικοί λόγοι) ελαττώνει τον κίνδυνο των μεταλλαγών στο γενικό πληθυσμό. Η σύφιλη θα πρέπει να θεραπεύεται σωστά και η διάγνωση της να γίνεται γρήγορα, ώστε να μην αποτελεί απειλή για το έμβρυο. Τέλος, ο γενικός εμβολιασμός των κοριτσιών με το εμβόλιο της ερυθράς έχει συντελέσει στην εξάλειψη της συγγενούς βαρηκοΐας από ερυθρά, η οποία αποτελούσε μία από τις κυριότερες αιτίες της συγγενούς βαρηκοΐας.

6.1.2. Κατά την εγκυμοσύνη

Τα ωτοτοξικά φάρμακα όπως οι αμινογλυκοσίδες διέρχονται τον πλακούντα και συνεπώς πρέπει να αποφεύγονται από την έγκυο, καθώς και κάθε άλλο φάρμακο που είναι γνωστό ότι έχει τερατογόνες ιδιότητες. Κοινές λοιμώξεις όπως η γρίπη, ή και άλλες όπως η λοίμωξη από μεγαλοκυτταρικό ιό ή τοξοπλάσμωση, είναι επικίνδυνες για το έμβρυο και πρέπει να αποφεύγονται όσο είναι δυνατό. Ειδικά για την τοξοπλάσμωση η έγκυος πρέπει να αποφεύγει τα κατοικίδια ζώα και να μην ασχολείται με σφάγια. Τέλος, η καλή παρακολούθηση της εγκύου από τον μαιευτήρα ελαττώνει τις πιθανότητες βλάβης του εμβρύου συνεπώς μεταξύ άλλων, τον κίνδυνο βλάβης του ακουστικού πόρου.

6.1.3. Κατά την περιγεννητική περίοδο

Η καλή μαιευτική στην περίοδο αυτή είναι απαραίτητη για την πρόληψη βλαβών της ακοής από ασφυξία ή κακώσεις κατά τον τοκετό. Το ίδιο ισχύει και για τον νεογνικό ίκτερο που πρέπει να αντιμετωπίζεται έγκαιρα με την αφαιζομετάγγιση και τα άλλα βοηθητικά μέσα θεραπείας που έχουμε σήμερα, ώστε να μην προκαλεί εγκεφαλικές βλάβες και βαρηκοΐα. Η πρόληψη και η σωστή θεραπεία των γενικευμένων νεογνικών λοιμώξεων είναι φροντίδα και υποχρέωση κάθε νεογνικού τμήματος. Πρέπει να αναφερθεί ότι η χορήγηση αμινογλυκοσιδών στα νεογνά μπορεί να σώσει τη ζωή τους αλλά και να τα

καταστήσει κωφά για πάντα γι' αυτό πρέπει να υπάρχει μεγάλη προσοχή στη χορήγηση τους. Επίσης πρέπει να τονισθεί ότι η νοσηλεία του νεογνού και ιδιαίτερα του πρόωρου, μέσα σε θερμοκοιτίδες ή κοντά σε μηχανήματα που κάνουν θόρυβο είναι επικίνδυνη και μπορεί να έχει σαν συνέπεια βλάβη ακοής.

6.1.4. Κατά τη βρεφική ηλικία

Τα ωτοτοξικά φάρμακα πρέπει να δίνονται μόνο όταν χρειάζονται και σε δόσεις ελαττωμένες, αν συνυπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Οι αμινογλυκοσίδες μπορούν να φθάσουν στο βρέφος και με το θηλασμό. Ο εμβολιασμός για την ιλαρά, την παρωτίτιδα και τη φυματίωση προφυλάσσει τα παιδιά από τις ωτολογικές επιπλοκές που μπορούν να προκαλέσουν τα νοσήματα αυτά. Σε περιπτώσεις άλλων γενικευμένων λοιμώξεων, για τις οποίες δεν έχουμε ακόμη εμβόλια, η έγκαιρη διάγνωση και η σωστή θεραπεία τους θα ελαττώσουν τον κίνδυνο των επιπλοκών αυτών. Εκείνο όμως που παίζει τον μεγαλύτερο ρόλο στην πρόληψη της βαρηκοΐας στην ηλικία αυτή είναι η σωστή και έγκαιρη θεραπεία της οξείας μέσης ωτίτιδας και η αποφυγή των υποτροπών της. Το ίδιο απαραίτητη είναι η έγκαιρη διάγνωση της εκκριτικής ωτίτιδας και η κατάλληλη και άμεση αντιμετώπισή της. Η πρόληψη των ατυχημάτων στο κεφάλι είναι επιβεβλημένη για την αποφυγή των καταγμάτων του λιθοειδούς.

6.2. Προγεννητικός έλεγχος και γενετική καθοδήγηση βαρηκοΐας στην Ελλάδα και στις ευρωπαϊκές χώρες

Η βαρηκοΐα στην Ελλάδα είναι μία από τις πιο συχνές παθήσεις όπως και γενικά είναι και στην Καυκάσια φυλή. Η συχνότερη μετάλλαξη που μπορεί να εντοπισθεί και να προκαλέσει μη συνδρομική βαρηκοΐα είναι η 35delG του γονιδίου GJB2 που κωδικοποιεί την κοννεξίνη 26 όπου το ποσοστό φορέων στην Ελλάδα φθάνει το 3,5 με 4% (Antoniadi T, et al, 2000). Η μετάλλαξη αυτή ανευρίσκεται στο 80% των ατόμων που πάσχουν από μη συνδρομική βαρηκοΐα και οφείλεται σε αυτοσωμικά υπολειπόμενο γονίδιο και είναι δυνατόν να διαγνωσθεί προγεννητικά. 1 στα 28 παιδιά που γεννιούνται στην Ελλάδα εκδηλώνουν τη συγκεκριμένη μετάλλαξη. Σχεδόν ίδια ποσοστά παρουσιάζει και η Ισπανία με την Ιταλία (T. Iliades, et al, 2002). Τα ποσοστά αυτά είναι παρόμοια με τη συχνότητα παρουσίασης μεταλλάξεων της κυστικής ίνωσης. Το υπολειπόμενο αλληλόμορφο ΔF508 της κυστικής ίνωσης σε ομοζυγωτία εντοπίζεται στο 4% του πληθυσμού της Ελλάδας, και

διακουμίνεται στα ίδια επίπεδα με τη μετάλλαξη IVS1-10 G>A της Β σφαιρίνης της HbA που προκαλεί β-θαλασσαιμία ή μεσογειακή αναιμία. Από τα προαναφερόμενα γίνεται κατανοητή η ανάγκη να συμπεριληφθεί στον προγεννητικό έλεγχο η ανεύρεση της συγκεκριμένης μετάλλαξης, αφού το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών των παιδιών γεννιούνται από γονείς ετεροζυγώτες που ακούν φυσιολογικά. Συνεπώς θα πρέπει να θεσπιστεί τρόπος προγεννητικής διάγνωσης της συγκεκριμένης, από τη στιγμή που και η κυστική ίνωση όπως και η μεσογειακή αναιμία έχουν ήδη ενσωματωθεί στον τυπικό προγεννητικό έλεγχο στον Ελλαδικό χώρο. Μια επιλογή είναι η ανάλυση του DNA των κυττάρων του εμβρύου με τη μέθοδο ARMS-PCR, που λαμβάνονται με αμνιοκέντηση την 15η-18η εβδομάδα της εγκυμοσύνης ή λαμβάνοντας δείγμα από χοριακές λάχνες την 10η-12η εβδομάδα εγκυμοσύνης. Ο χρόνος απάντησης είναι μία εβδομάδα. Για την εντόπιση της αιτίας στο παιδί γίνεται πλήρης έλεγχος της αλληλουχίας του γονιδίου GJB2 με τη μέθοδο Next Generation Sequencing (NGS) σε δείγμα από περιφερικό αίμα διαλυμένο σε EDTA. Ο χρόνος απάντησης είναι 2 εβδομάδες και λόγω της συνδυαστικής ύπαρξης ετερόζυγων ελλειμάτων του γονιδίου GJB6 cx30 μεγέθους 309 kb και ετερόζυγων μεταλλάξεων του GJB2 που οδηγούν σε αντίστοιχη εκδήλωση της μη συνδρομικής βαρηκοΐας στο παιδί, μπορεί να ληφθεί και να αναλυθεί περιφερικό αίμα σε EDTA εκ νέου με τη μέθοδο NGS. Ο χρόνος απάντησης είναι 3 εβδομάδες (T. Iliades, et al, 2002).

Στην Ελλάδα αρκετές οικογένειες οι οποίες είχαν γονείς με φυσιολογική ακοή και αποκτούσαν παιδί με βαρηκοΐα, ζητούσαν προγεννητικό έλεγχο στη δεύτερη κυοφορία καθώς επιθυμούσαν να αποφύγουν τη γέννηση δεύτερου παιδιού με το ίδιο πρόβλημα. Αν γινόταν προγεννητικός έλεγχος και στην πρώτη κύηση, θα μπορούσε να είχε αποφευχθεί η μη συνδρομική βαρηκοΐα προκαλούμενη από την συγκεκριμένη μετάλλαξη. Έτσι, στον προγεννητικό έλεγχο μετά την απομόνωση δείγματος αμνιακού υγρού και την εκτέλεση μιας από τις παραπάνω μεθόδους για την αλληλούχιση συγκεκριμένων γονιδιακών τόπων μπορεί να επιτευχθεί διάγνωση πριν τον τοκετό και αφού γίνεται σε πρώιμα στάδια της κύησης δίνεται στο ζευγάρι η ευκαιρία να γνωρίζει τις εναλλακτικές λύσεις που μπορεί να ακολουθήσει προκειμένου να επιτευχθεί η μέγιστη ποιότητα διαβίωσης για το παιδί. Άρα μπορούμε να κατανοήσουμε τη σημασία του Γενετικού και Νομικού ελέγχου της βαρηκοΐας αφού η απώλεια ακοής στην παιδική ηλικία μπορεί να προκαλέσει διαταραχές και στην ικανότητα ομιλίας. Η έγκαιρη παρέμβαση πέρα ότι θα εμποδίσει τέτοια προβλήματα στην ανάπτυξη του λόγου θα προσφέρει επιπλέον και τη δυνατότητα να παρέμβει ο ειδικός από πάρα πολύ μικρή ηλικία με τα κατάλληλα ακουστικά βαρηκοΐας ή κοχλιακά εμφυτεύματα (Antoniadi T, et al, 2000), (Antoniadi T, et al, 1999).

Η δεύτερη αιτία εκδήλωσης προγλωσσικής βαρηκοΐας στις ευρωπαϊκές χώρες είναι το σύνδρομο Usher. Το σύνδρομο αυτό βρίσκεται στη δεύτερη θέση μετά την 35 delG μετάλλαξη, ως αιτία κώφωσης σε κοχλιακά εμφυτευόμενους ασθενείς. Να σημειωθεί ότι η μελαχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια που καταλήγει και σε ορισμένες περιπτώσεις σε τύφλωση μπορεί να μη γίνει αντιληπτή μέχρι την πρώτη δεκαετία της ζωής. Παρ' όλ' αυτά, ο γενετικός έλεγχός του παιδιού γίνεται αρκετά δύσκολος, επειδή υπάρχουν 3 τύποι συνδρόμου Usher στους οποίους συμμετέχουν μεταλλάξεις σε 9 γονίδια που στο σύνολό τους φτάνουν τις 27 μεταλλάξεις. Στις περιπτώσεις αυτές λαμβάνεται υπόψη και ο βαθμός αιθουσαίας δυσλειτουργίας για την επιλογή των γονιδίων που θα μελετηθούν.

Η τρίτη αιτία εκδήλωσης προγλωσσικής βαρηκοΐας στην Ευρώπη αποτελεί το σύνδρομο Pendred. Ασθενείς με βρογχοκήλη και διευρυμένο υδραγωγό της αιθούσης με ή χωρίς δυσπλασία του Mondini, θα πρέπει να διερευνηθούν για μεταλλάξεις στο γονίδιο SLC26A4 (Simon Angeli, et al, 2012).

6.3. Ακουστικά βαρηκοΐας

6.3.1. Λειτουργία των ακουστικών βαρηκοΐας

Τα ακουστικά βαρηκοΐας είναι μια ειδική μικροσυσκευή που αξιοποιεί και βελτιώνει την μειωμένη ακουστική ικανότητα, ενισχύοντας την ένταση των ακουστικών ερεθισμάτων που φθάνουν στο βαρήκοο αυτί. Αποτελείται από ένα μικρόφωνο, έναν ενισχυτή, ένα μεγάφωνο, μία θηλή, δύο κοχλίες και μία μπαταρία (Σκευάς, 1993).

- Το μικρόφωνο που συλλαμβάνει τον ήχο. Τα μικρότερα μπορούν να ταξινομηθούν ανάλογα με την ευαισθησία τους στους ήχους από διάφορες κατευθύνσεις: ο κλασικός τύπος που συλλαμβάνει τους ήχους απ' όλες τις κατευθύνσεις, ενώ ο τύπος ορισμένης κατεύθυνσης συλλαμβάνει περισσότερο τους ήχους που προέρχονται από την περιοχή μπροστά από το μικρόφωνο, παρά από πίσω ή από το πλάι.
- Ο ενισχυτής, καθορίζει την ποιότητα του λαμβανόμενου σήματος, ενισχύοντας το όποτε θεωρείται απαραίτητο. Αυτή η λειτουργία του τον καθιστά το πιο σημαντικό μέρος του ακουστικού.
- Τα μεγάφωνα ή δέκτες, μετατρέπουν το ενισχυμένο σήμα σε ήχο. Όπως και τα μικρόφωνα, τα μεγάφωνα μπορούν εύκολα να επηρεαστούν από την υγρασία. Τα

ενδωτιαία ακουστικά μπορούν επίσης να επηρεαστούν από τη συσσώρευση βύσματος κυψέλης. Τότε ο ήχος εμφανίζεται αδύναμος.

- Η θηλή είναι μία μικρή πρόθεση που εφαρμόζει στον έξω ακουστικό πόρο και μεταφέρει σ' αυτόν τον ήχο από το μεγάφωνο. Σε περιπτώσεις απουσίας του έξω ακουστικού πόρου ή παρουσίας χρόνιας μέσης ωτίτιδας, εξαιτίας της δυσκολίας στην τοποθέτηση της θηλής στον έξω ακουστικό πόρο, ο ήχος μεταδίδεται με δονητή ο οποίος εφαρμόζεται στην μαστοειδή απόφυση.
- Οι δύο κοχλίες, εξασφαλίζουν την καλύτερη απόδοση και την προσαρμογή στις εκάστοτε απαιτήσεις του περιβάλλοντος. Ο ένας κοχλίας έχει τρεις ενδείξεις. Το (TA) για τη χρήση τηλεφώνου ή παρακολούθηση τηλεόρασης, το (M) για το μικρόφωνο και το (On-off) για την κανονική λειτουργία. Επίσης, υπάρχει και διακόπτης έντασης, ο οποίος ρυθμίζει την ένταση του ακουστικού και κατ' επέκταση το επίπεδο ενίσχυσης. Οι παραπάνω ρυθμίσεις μπορούν εύκολα να γίνουν από τον ίδιο τον χρήστη.
- Υπάρχουν διάφοροι τύποι μπαταριών, όπως υδραργύρου, άνθρακα, συσσωρευτές, των οποίων η διάρκεια της ζωής είναι προκαθορισμένη, με μεγαλύτερη αυτή των υδραργυρικών μπαταριών (Cummins, Fredrickson, Harker, Krause & Schuller, 1993).



Εικόνα 25: Απεικόνιση των τμημάτων ενός ακουστικού βαρηκοΐας.

Με την συνεργασία των παραπάνω τμημάτων πραγματοποιείται μία διαδικασία χάρη στην οποία το άτομο που φοράει ένα ακουστικό βαρηκοΐας μπορεί να ενισχύσει την ακοή του. Αυτή είναι η εξής: ο ήχος (ηχητική ενέργεια) εισέρχεται στο μικρόφωνο και μετατρέπονται σε ηλεκτρική ενέργεια, η οποία πολλαπλασιάζεται από τον ενισχυτή. Το

ενισχυμένο σήμα φτάνει στον δέκτη ο οποίος το μετατρέπει σε ένα νέο ενισχυμένο ηχητικό σήμα. Τέλος, αυτό μεταδίδεται στο μέσω και έσω ους δια μέσω του αέρα ή των οστών (Ηλιάδης Θ-Κεκές Γ, 1986).

6.3.2. Τύποι ακουστικών βαρηκοΐας

Υπάρχουν διάφορα είδη ακουστικών βαρηκοΐας, ο καθένας από τους οποίους εξυπηρετεί διαφορετικό τύπο και μέγεθος βαρηκοΐας.

Το αναλογικό είναι ο κλασικός τύπος ακουστικού. Η ακουστική και μηχανική ενέργεια εδώ μετατρέπονται σε ηλεκτρικά κύματα που είναι όμοια στο σχήμα με τα ακουστικά κύματα. Τα ψηφιακά ακουστικά βαρηκοΐας είναι η πιο εξελιγμένη μορφή τους. Αυτά μετατρέπουν τα ηλεκτρικά σήματα σε κωδικοποιημένα σήματα για να μεταφέρεται η ακουστική πληροφορία σε ψηφιακή μορφή και να επιτυγχάνεται διαφορετική ενίσχυση των διάφορων ομάδων συχνοτήτων και να μειώνεται ο θόρυβος του κυκλώματος και του περιβάλλοντος. Έτσι ο χρήστης αντιλαμβάνεται καλύτερα την ομιλία και προσλαμβάνει καλύτερη ποιότητα ήχου. Τα ψηφιακά ακουστικά βαρηκοΐας διαθέτουν προγράμματα, από τα οποία ο χρήστης μπορεί να διαλέξει το πιο κατάλληλο για την κάθε περίπτωση.



Εικόνα 26: Διάφοροι τύποι ακουστικών βαρηκοΐας

Ανάλογα με την κατασκευή, εφαρμογή και χρήση τους οι τύποι των ακουστικών μπορεί να χωριστούν σε δύο βασικές κατηγορίες:

A. Ακουστικά ωτιαίου τύπου

Στην κατηγορία αυτή υπάγονται οι εξής τύποι ακουστικών:

- 1) Οπισθοωτιαία
- 2) Ενδοωτιαία
- 3) Ακουστικά – γυαλιά που διακρίνονται επίσης σε δύο τύπους:
 - a) Γυαλιά αέρος
 - b) Γυαλιά οστού (οστεόφωνα)

B. Ακουστικά σωματικού τύπου

Στην κατηγορία αυτή υπάγονται οι εξής τύποι ακουστικών:

- 1) Απλός σωματικός τύπος 2
- 2) Στερεοφωνικός σωματικός τύπος

6.3.2.1. Ακουστικά σώματος ή τσέπης

Αυτού του τύπου ακουστικά βαρηκοΐας χρησιμοποιούνται σε μεγάλο βαθμού βαρηκοΐας. Το ακουστικό τοποθετείται στην τσέπη του πουκάμισου, σε θήκη κάτω από τα ρούχα ή κρέμεται στο σώμα και συνδέεται με το μεγάφωνο με ένα καλώδιο. Ο τύπος αυτός ακουστικών είναι ιδιαίτερα χρήσιμος στα άτομα με πρόβλημα στην εκτέλεση των λεπτών κινήσεων με τα χέρια τους. Τα μειονεκτήματα αυτού του τύπου είναι κυρίως αισθητικά, δεδομένου ότι είναι αρκετά ογκώδη και η τριβή του μικροφώνου στα ρούχα προκαλεί έντονο θόρυβο. Για τους παραπάνω λόγους, ο τύπος αυτός δεν χρησιμοποιείται συχνά (Chevalier, 1959).



Εικόνα 27: (Πηγή από: <https://www.hearingsolutionsohio.com/2008>)

6.3.2.2. Οπισθοωτιαίο ή πίσω από το αυτί ακουστικό (BTE)

Τα ακουστικά οπισθοωτιαίου τύπου ενδείκνονται κυρίως σε περιπτώσεις μέτριας ως σοβαρής βαρηκοΐας. Το ακουστικό τοποθετείται πίσω από το αυτί και μέσω ενός πλαστικού σωλήνα συνδέεται με την θηλή, η οποία είναι προσαρμοσμένη στον έξω ακουστικό πόρο του αυτιού. Ο ήχος μεταβιβάζεται μέσα από το πλαστικό σωληνάκι που συνδέεται με την θηλή του ακουστικού. Το οπισθοωτιαίο ακουστικό αποτελείται από μια μπαταριοθήκη, μπορεί να έχει διακόπτη έναρξης και διακοπής λειτουργίας, διακόπτη – ρυθμιστή της έντασης, διακόπτη για διάφορες χρήσεις. Η θηλή του ακουστικού κατασκευάζεται από ειδικό πλαστικό, ανάλογα του εκμαγείου του έξω ακουστικού πόρου, στον οποίο θα εφαρμοστεί το ακουστικό. Το εκμαγείο απαιτεί πλήρη καθαριότητα του έξω ακουστικού πόρου. Για τον λόγο αυτό, πρώτα απ’ όλα ο ωτορινολαρυγγολόγος καθαρίζει και στεγνώνει τον έξω ακουστικό πόρο. Στη συνέχεια, ελέγχει αν ο ασθενής έχει κάποια φλεγμονή στον έξω ακουστικό πόρο ή στο μέσο αυτί ή αν υπάρχει κάποια διάτρηση στη τυμπανική μεμβράνη (Chevalier, 1959).



Εικόνα 28: (Πηγή από: <https://www.supremehearing.com/2010>).

Η τελική θηλή που προσαρμόζεται στον έξω ακουστικό πόρο είναι το ακριβές αντίγραφο του εκμαγείου και μπορεί να κατασκευαστεί από σκληρό ή μαλακό ακρυλικό, ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς, αλλά και τις ανατομικές ανάγκες του κάθε αυτιού. Στα παιδιά προτιμώνται μαλακές θηλές, οι οποίες έχουν το μειονέκτημα ότι θερμαίνονται ευκολότερα και παράγουν υγρασία. Ανάλογα με την βαρύτητα της βαρηκοΐας η θηλή στις έντονες βαρηκοΐες καταλαμβάνει την κόγχη του πτερυγίου, στις μέτριες μπορεί να φτάσει μέχρι το στόμιο του έξω ακουστικού πόρου και στις ήπιες δεν εξέρχεται καθόλου από τον έξω ακουστικό πόρο. Ανάλογα με τις ανάγκες τελικά της κάθε περίπτωσης προσδίδεται και το τελικό μέγεθος στη θηλή που θα συνδεθεί με το οπισθοωτιαίο ακουστικό.

Θεωρείται πολύ σημαντικό η θηλή να εφαρμόζει απόλυτα στον έξω ακουστικό πόρο. Αν δεν εφαρμόζει ακριβώς στον πόρο, ο χρήστης του ακουστικού γρήγορα το εγκαταλείπει και ζητά βοήθεια. Το σωληνάκι που συνδέει τη θηλή με το ακουστικό πρέπει να έχει συγκεκριμένο μέγεθος, ούτε μακρύτερο, και πρέπει να διατηρείται καθαρό και εύκαμπτο. Με τη πάροδο του χρόνου το σωληνάκι σκληραίνει.

Ο χρήστης του κάθε ακουστικού εκπαιδεύεται πως ανοίγει και κλείνει η μπαταριοθήκη ασφαλώς και πώς θα αλλάζει τις μπαταρίες. Η μπαταριοθήκη λειτουργεί και ως διακόπτης «ανοιχτό-κλειστό». Η μπαταρία τοποθετείται με το + να είναι ορατό και όταν δεν χρησιμοποιείται το ακουστικό μπορεί να αφαιρείται η μπαταρία. Ο ρυθμιστής της έντασης είναι ένα ροδάκι που περιστρέφεται πάνω-κάτω. Το ακουστικό πρέπει να είναι κλειστό πριν τοποθετηθεί στον πόρο του αυτιού και μόλις τοποθετηθεί να ανοίξει ο διακόπτης λειτουργίας και να ρυθμιστεί η επιθυμητή ένταση. Τα ψηφιακά ακουστικά έχουν άλλου τύπου έντασης, που είναι ένας μικρός διακόπτης, που πιέζεται ελαφρώς προς τα πάνω ή κάτω.

Τα οπισθοωτιαία ακουστικά παρουσιάζουν το μειονέκτημα ότι δεν επιτρέπουν την κατανόηση των ομιλιών σε κάποια κοινωνική συγκέντρωση (γάμοι, βαφτίσια, δεξιώσεις κ.τ.λ) εκτός αν είναι σύγχρονης ψηφιακής τεχνολογίας και περιέχουν ειδικά προγράμματα, που εύκολα και γρήγορα προσαρμόζονται σ' αυτές τις ακουστικές απαιτήσεις.

Τα πλεονεκτήματα των οπισθοωτιαίων ακουστικών είναι τα εξής:

- Γίνονται περισσότερο αποδεκτά αισθητικά από τα ακουστικά σωματικού τύπου.
- Η ενέργεια που παράγουν είναι αρκετή, ώστε να αντιμετωπίζεται η σοβαρή και πολύ σοβαρή βαρηκοΐα.
- Το μικρόφωνο και το μεγάφωνο είναι χωριστά, με αποτέλεσμα η ανατροφοδότηση να είναι μικρότερη.
- Το μέγεθος επιτρέπει να δεχτεί πολλά στοιχεία με τα οποία ρυθμίζονται οι ηλεκτροακουστικές ανάγκες και να ανταποκρίνεται στις διάφορες μορφές βαρηκοΐας.

Τα μειονεκτήματα των οπισθοωτιαίων ακουστικών είναι τα παρακάτω:

- ❖ Η ανατομική διαμόρφωση του έξω ακουστικού πόρου πρέπει να είναι φυσιολογική.
- ❖ Ο χειρισμός των ρυθμίσεων είναι δύσκολος διότι χρειάζεται πολύ λεπτές κινήσεις των χεριών.
- ❖ Επηρεάζονται από τον ιδρώτα και γίνονται λιγότερο αποδεκτά από τα μέσα και πλήρως μέσα στον έξω ακουστικό πόρο ακουστικά.
- ❖ Σε περίπτωση σοβαρής βαρηκοΐας, η θηλή πρέπει να τοποθετηθεί αεροστεγώς στον έξω ακουστικό πόρο, ώστε να αποφευχθεί το φαινόμενο της επανατροφοδότησης.

6.3.2.3. Ενδοωτιαίο ακουστικό ή μέσα στο αυτί ακουστικό (ITE)

Αυτός ο τύπος ακουστικών είναι ο πιο γνωστός τύπος ακουστικών βαρηκοΐας. Το ακουστικό προσαρμόζεται στον έξω ακουστικό πόρο και την κόγχη του πτερυγίου του αυτιού και διαθέτει έναν διακόπτη έντασης. Ο ήχος μεταβιβάζεται στο αυτί από τον δέκτη μέσα στον έξω ακουστικό πόρο. Πρέπει να σημειωθεί ότι χρειάζεται μεγαλύτερη ευκινησία δακτύλων, για την τοποθέτηση και αλλαγή μπαταρίας σε σύγκριση με το οπισθοωτιαίο ακουστικό (Cummings, Fredrickson, Harker, Krause & Schuller, 1993).



Εικόνα 29: (Πηγή από: <https://www.dizziness-and-balance.com>).

Τα πλεονεκτήματα των ενδοωτιαίων ακουστικών είναι τα εξής:

- Είναι περισσότερο αποδεκτά από αισθητικής άποψης από τα οπισθοωτιαία ακουστικά.
- Το πτερύγιο του ωτός συμβάλλει ώστε να επιτυγχάνεται αύξηση του κέρδους στις υψηλές συχνότητες.
- Βελτιώνει την ικανότητα εντοπισμού της ηχητικής πηγής.

Τα μειονεκτήματα όμως των ενδοωτιαίων ακουστικών είναι:

- Το κέρδος είναι περιορισμένο εξαιτίας της ακουστικής ανατροφοδότησης.
- Είναι κατάλληλα μόνο για περιπτώσεις ελαφριάς, μέτριας και σοβαρής βαρηκοΐας.
- Είναι δύσκολο να ενσωματωθούν πολλά ρυθμιστικά στοιχεία εξαιτίας του μικρού μεγέθους.
- Είναι αρκετά πιο εύθραυστα από τα οπισθοωτιαία ακουστικά (Αδαμόπουλος, 2001).

6.3.2.4. Μέσα στον έξω ακουστικό πόρο ακουστικό ή μερικώς ενδοκαναλικό ακουστικό (ITC)

Ολοένα και πιο διάσημα γίνονται τα μερικώς ενδοκαναλικά ακουστικά που χορηγούνται σε περιπτώσεις από ήπιες έως και σοβαρές βαρηκοΐες. Το ακουστικό εφαρμόζει στο στόμιο του έξω ακουστικού πόρου και ο ήχος μεταβιβάζεται στο αυτί από τον δέκτη μέσα στον έξω ακουστικό πόρο (Cummings, Fredrickson, Harker, Krause & Schuller, 1993).



Εικόνα 30: (Πηγή από: <https://www.hearingsolutionsohio.com/2008>).

Τα πλεονεκτήματα της χρήσης τέτοιου είδους ακουστικών είναι τα εξής:

- Τα ενδοκαναλικά ακουστικά είναι περισσότερο αποδεκτά από τα άλλα είδη ακουστικών.
- Η είσοδος των υψηλών συχνοτήτων αυξάνεται από το πτερύγιο και από την κοιλότητα της κόγχης.
- Η θέση του μικροφώνου επιτρέπει τον καλύτερο εντοπισμό της ηχητικής πηγής.
- Το μεγάφωνο βρίσκεται δίπλα στην τυμπανική μεμβράνη και αυτό έχει ως αποτέλεσμα να παρεμβάλλεται λιγότερος αέρας μεταξύ τους και ως εκ τούτου απαιτείται μικρότερη ακουστική ενίσχυση και κατ' επέκταση μικρότερη διαστροφή του ήχου και μικρότερη ειδικότητας ηχητικής επανατροφοδότησης, σε σύγκριση με το οπισθοωτιαίο ακουστικό.

Τα μειονεκτήματα των ενδοκαναλικών ακουστικών είναι:

- ✓ Απευθύνονται μόνο σε ασθενείς με ελαφριά ή μέτρια βαρηκοΐα.
- ✓ Εξαιτίας του μικρού τους μεγέθους, δεν είναι δυνατόν να ενσωματωθούν πολλά ρυθμιστικά στοιχεία.
- ✓ Απαιτούν εξαιρετική ικανότητα λεπτών κινήσεων για τη χρήση τους και είναι πολύ εύθραυστα.

- ✓ Όταν το μεγάφωνο τερματίζει στην χόνδρινη μοίρα του έξω ακουστικού πόρου, ο ασθενής παραπονιέται για ένα δυσάρεστο αίσθημα απόφραξης ή σαν ο ήχος να περνά μέσα από σήραγγα. Αυτό συμβαίνει γιατί όταν ο πόρος είναι ανοιχτός, όπως στην φυσιολογική περίπτωση, το άτομο ακούει την φωνή του πρώτα μέσω της αέρινης οδού και δευτερευόντως μέσω της οστέινης. Αντίθετα όταν ο πόρος είναι αποφραγμένος, ασθενής ακούει καλύτερα μέσω της οστέινης αγωγής. Η αλλοίωση αυτή της ακοής είναι δυνατό να αντιμετωπιστεί με διάτρηση του έξω ακουστικού πόρου με μείωση του κέρδους στις χαμηλές συχνότητες ή με τοποθέτηση του ακουστικού ή της θηλής στην οστέινη μοίρα του έξω ακουστικού πόρου.

6.3.2.5. Πλήρως μέσα στον έξω ακουστικό πόρο ή ενδοκαναλικό ακουστικό (CIC)

Χρησιμοποιείται στις ήπιες έως τις μέτριες σοβαρές βαρηκοΐες. Πρόκειται για την πιο μικρή συσκευή που χρησιμοποιείται μέχρι σήμερα. Το έσω άκρο του απέχει 5 χιλιοστά από την ανώτερη μοίρα της τυμπανικής μεμβράνης, ενώ το έξω άκρο του ακουστικού βρίσκεται 1-2 χιλιοστά μέσα στο στόμιο του πόρου (Αδαμόπουλος, 2001).

Για να εφαρμοστεί αποτελεσματικά το ενδοκαναλικό ακουστικό πρέπει ο έξω ακουστικός πόρος να είναι όσο περισσότερο γίνεται ευθύς. Το ακουστικό για να βγει από το αυτί τραβιέται προς τα έξω με την βοήθεια μιας μικρής ενσωματωμένης πετονιάς στο ακουστικό. Το ενδοκαναλικό ακουστικό του δεξιού αυτιού έχει κόκκινο χρώμα, ενώ του αριστερού μπλε. Όσο το ενδοκαναλικό λειτουργεί και βρίσκεται έξω από το αυτί σφυρίζει. Για να διακοπεί το σφύριγμα πρέπει να ανοιχτεί η μπαταριοθήκη. Επίσης το σφύριγμα θα σταματήσει μόλις τοποθετηθεί το ακουστικό στον έξω ακουστικό πόρο. Το ακουστικό κλείνει αφήνοντας ανοιχτή τη μπαταριοθήκη. Αυτό του είδους το ακουστικό είναι περισσότερο αισθητικά αποδεκτό γιατί γίνεται με μεγάλη δυσκολία ορατό, και έχει πολύ άριστα ακουστικά χαρακτηριστικά. Η είσοδος των υψηλών συχνοτήτων στο μικρόφωνο επαυξάνεται από το πτερύγιο και την κοιλότητα της κόγχης.



Εικόνα 31: (Πηγή από: <https://www.febriedethan.hubpages.com>).

Τα πλεονεκτήματα του πλήρως ενδοκαναλικού ακουστικού είναι τα εξής:

- Προσαρμόζεται στα στερεά και επιτρέπει την καλή εντόπιση της ηχητικής πηγής.
- Μείωση του θορύβου και βελτίωση της ακοής μέσω τηλεφώνου. Αυτό επιτυγχάνεται διότι το τηλέφωνο μπορεί να τοποθετηθεί στο αυτί χωρίς επανατροφοδότηση.

Τα μειονεκτήματα του είναι αρκετά:

- ❖ Παρέχει αύξηση της έντασης του ήχου που επαρκεί μόνο για άτομα με ελαφριά ή μέτρια βαρηκοΐα.
- ❖ Η εξοικείωση με τον τρόπο χρήσης του είναι αρκετά δύσκολη.
- ❖ Είναι εύθραυστο και απαιτεί συχνά επισκευή η οποία μπορεί να είναι δαπανηρή.
- ❖ Η λήψη του εκμαγείου της έσω μοίρας του έξω ακουστικού πόρου είναι δυσκολότερη.
- ❖ Είναι δυνατό να προκληθεί ανατροφοδότηση με τις κινήσεις της κάτω γνάθου.
- ❖ Απαιτεί καλό χειρισμό λεπτών κινήσεων για τον ορθό χειρισμό των μικρών μπαταριών.
- ❖ Δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε άτομα με ακατάλληλο έξω ακουστικό πόρο.

6.3.2.6. Ακουστικό οστέινου τύπου

Η βαρηκοΐα αγωγιμότητας αντιμετωπίζεται με ακουστικά των οποίων η θηλή προσαρμόζεται στον έξω ακουστικό πόρο, εκτός από περιπτώσεις όπου υπάρχουν αντενδείξεις, όπως ατρησία του έξω ακουστικού πόρου ή επίμονη ωτόρροια. Στην περίπτωση αυτή χρησιμοποιείται ακουστικό οστέινου τύπου, το οποίο μεταδίδει τον ήχο με δονητή στο οστό της μαστοειδούς απόφυσης. Η χρήση του ακουστικού αυτού του τύπου έχει ορισμένα μειονεκτήματα: το ακουστικό είναι ογκώδες, δεν είναι εύκολα αποδεκτό και άνετο, και η μετάδοση του ήχου δεν γίνεται απευθείας στο οστό, αλλά δια μέσου του δέρματος και των μαλακών μορίων της μαστοειδούς απόφυσης, που απορροφούν ενέργεια.

6.3.2.7. Ακουστικό οστέινου τύπου που εμφυτεύονται στην μαστοειδή απόφυση

Η κατηγορία αυτή δεν εμφανίζει τα μειονεκτήματα των συνήθως ακουστικών οστέινου τύπου. Υπάρχουν δύο τύποι των ακουστικών αυτών: **BAHA** (Bone anchored hearing aid) αποτελείται από ένα στήριγμα από τιτάνιο, το οποίο εμφυτεύεται στο οστό, καθλώνεται στην μαστοειδή απόφυση και προβάλλει δια μέσου του δέρματος. Στο στήριγμα αυτό συνδέεται με ένα ακουστικό σωματικού τύπου ή προσαρμόζεται ένα μικρό ακουστικό. Ο άλλος τύπος **XABC** (Xomed audient bone conductor) αποτελείται από ένα

μαγνήτη που περιβάλλεται από θήκη το οποίο εμφυτεύεται κάτω από το δέρμα στο οστό, και στηρίζεται με βίδα τιτανίου. Ένας άλλος μαγνήτης χρησιμοποιείται εξωτερικώς για να στερεοποιήσει το ακουστικό στο σημείο του εμφυτευόμενου μαγνήτη. Το ηλεκτρικό ρεύμα που παράγεται από το ακουστικό δημιουργεί ένα ηλεκτρομαγνητικό πεδίο που προκαλεί δόνηση του εμφυτευόμενου μαγνήτη και της μαστοειδούς απόφυσης (Αδαμόπουλος, 2001).



Εικόνα 32: (Πηγή από: <https://www.supremehearing.com/2010>).

6.3.2.8. Ακουστικό CROS

Τα ακουστικά χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις όπου η ακοή του ενός μόνο αυτιού είναι χρήσιμη, το άλλο αυτί είναι κωφό ή έχει τόσο μεγάλη βαρηκοΐα ώστε δεν είναι ακουστικώς χρήσιμο. Το ακουστικό τοποθετείται στο βαρῆκοο αυτί και το σήμα που λαμβάνεται από αυτό, ενισχύεται και μεταδίδεται στο υγιές αυτί. Η μετάδοση του σήματος γίνεται ασύρματα με FM ραδιοκύματα ή με καλώδιο. Η διαφορά από την καθυστέρηση της άφιξης του σήματος από το πάσχον στο υγιές αυτί, σε σχέση με το ακουστικό ερέθισμα που φτάνει απευθείας στο υγιές αυτί, ερμηνεύεται από τον εγκέφαλο ως ακοή και από τα δύο αυτιά.

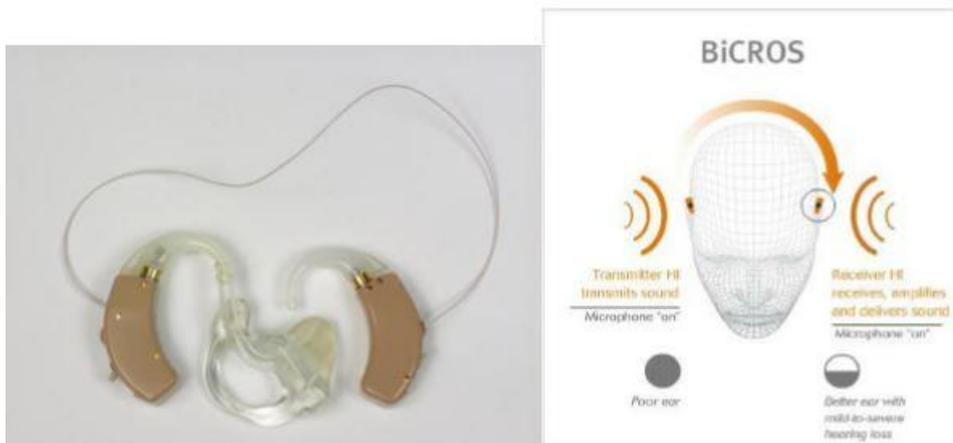


Εικόνα 33: (Πηγή από:

http://hearcom.eu/main/usertrials/hearingaidtypesMain/CROSandBiCROS_en.html).

6.3.2.9. Ακουστικό BICROS

Το ακουστικό BICROS χρησιμοποιείται σε αμφοτερόπλευρη βαρηκοΐα. Ουσιαστικά μεταφέρει ενισχυμένο το σήμα από το χειρότερο στο καλύτερο αυτί και συγχρόνως αυξάνει την ένταση του ακουστικού ερεθίσματος η οποία φτάνει απευθείας στο καλύτερο αυτί.



Εικόνα 34: (Πηγή από:

http://hearcom.eu/main/usertrials/hearingaidtypesMain/CROSandBiCROS_en.html).

6.3.2.10. Ακουστικά γυαλιά

Αυτού του είδους τα ακουστικά ήταν ιδιαίτερα δημοφιλή στην δεκαετία του 1960 και συνιστώνται σε ασθενείς με βαρηκοΐα που φορούν γυαλιά. Ένας πλαστικός σωλήνας, ενώνει το σκελετό των γυαλιών με το ακουστικό (Scott-Brown, et al, 1965).



Εικόνα 35: (Πηγή από: <https://www.febriedethan.hubpages.com>).

Ενδεικνύονται σε βαρηκοΐες κάθε βαθμού, αλλά τώρα πια δεν χρησιμοποιούνται τόσο συχνά γιατί θα μπορούσε να είναι αρκετά ενοχλητικά για κάποιο ασθενή. Επίσης,

είναι πολύ δύσκολο να γίνει αισθητικά αποδεκτό. Σημαντικό μειονέκτημα των ακουστικών αυτών είναι ότι επιβάλλεται η συνεχής χρήση των γυαλιών, συνήθως με μεγάλο σκελετό (Canalis, Lambert, 2000).

Ένας άλλος τρόπος ακουστικών γυαλιών, είναι να ενσωματωθεί το οπισθοωτιαίο ακουστικό με το μέρος του σκελετού που βρίσκεται πίσω από το αυτί (Cumplings, et al, 1993).

6.3.2.11. Σύγχρονα ακουστικά βαρηκοΐας

Τα σύγχρονα τεχνολογίας ακουστικά που μπορεί να είναι οπισθοωτιαία, ενδοωτιαία, ενδοκαναλικά, περιέχουν μικροφωνικό σύστημα αυτόματα προσαρμοσμένης κατεύθυνσης, που βελτιώνει την απόδοση του λόγου σε θορυβώδες περιβάλλον. Επίσης διαθέτουν ψηφιακό σύστημα διαχείρισης του λόγου και του θορύβου σε έξι ξεχωριστά κανάλια. Τα ίδια ακουστικά συνδέονται με ξεχωριστό πρόγραμμα που τα κάνει συμβατά με το τηλέφωνο. Μετά το τέλος του τηλεφωνήματος το ακουστικό επανέρχεται αυτόματα, στην κανονική λειτουργία του χωρίς διακοπή ή καθυστέρηση. Τα σύγχρονα μοντέλα ακουστικών περιορίζουν το θόρυβο του ανέμου και έχουν τη δυνατότητα να ρυθμίζονται από το τηλεχειριστήριο. Έτσι, ο χρήστης όποτε θέλει μπορεί μέσω του τηλεχειριστηρίου να ρυθμίσει την ένταση να ελέγξει την κατάσταση της μπαταρίας και να διαχειριστεί οποιοδήποτε άλλο πρόγραμμα περιέχει το ακουστικό. Ανάλογα με το περιβάλλον της ακρόασης, επεξεργάζεται με τον ανάλογο τρόπο το ψηφιακό σήμα, χωρίς να αναγκάζεται ο χρήστης να εκτιμήσει την στιγμή και μετέπειτα να αποφασίσει την ρύθμιση που πρέπει να κάνει. Μία σημαντική διαφορά των συγχρόνων ψηφιακών και των παλαιάς τεχνολογίας ακουστικών είναι ότι τα σύγχρονα ψηφιακά έχουν την δυνατότητα όπως το φυσιολογικό αυτί να φιλτράρουν τους ανεπιθύμητους ήχους και να τους εξαλείφουν, αναδεικνύοντας την ομιλία, την οποία τα αναλογικά ακουστικά βαρηκοΐας δεν έχουν.

6.3.3. Ηλεκτροακουστικά χαρακτηριστικά ακουστικών βαρηκοΐας

Τα ηλεκτροακουστικά χαρακτηριστικά κάθε ακουστικού είναι:

- 1) το ακουστικό κέρδος
- 2) η τελική ενίσχυση εξόδου
- 3) το φάσμα συχνοτήτων

Το ακουστικό κέρδος παριστά την διαφορά μεταξύ της έντασης του εισερχόμενου και του εξερχόμενου ήχου σε dB. Τα ακουστικά δεν είναι εξίσου ευαίσθητα σε όλες τις συχνότητες και το κέρδος σε μερικές από αυτές είναι το μεγαλύτερο. Αυτό εξαρτάται από τις δυνατότητες του ακουστικού στις μεταβολές της ηλεκτρικής, μηχανικής και ακουστικής ενέργειας.

Το ακουστικό κέρδος βοηθά στην αντιστάθμιση της απώλειας της ευαισθησίας και για καλύτερα αποτελέσματα μπορεί να μεταβάλλεται με ανάλογη ρύθμιση της έντασης. Ο ασθενής ανάλογα με το εκάστοτε περιβάλλον έχει την δυνατότητα να ρυθμίσει την ένταση. Έτσι, σε περιβάλλον με θόρυβο, μπορεί να μειώσει την ένταση για να αποφύγει προβλήματα θορύβου από το ακουστικό, ενώ σε ήσυχο περιβάλλον μπορεί να ανοίξει την ένταση ώστε να ακούσει μια χαμηλόφωνη συζήτηση. Μεγάλο κέρδος σε θορυβώδες περιβάλλον είναι δυνατόν να προκαλέσει ενόχληση από δυνατούς ήχους, που θα υπερφόρτωναν το αυτί του χρήστη. Για ακόμα πιο ικανοποιητικά αποτελέσματα, κάποια ακουστικά διαθέτουν ένα επιπλέον ρυθμιστή του ακουστικού κέρδους, τον οποίο ρυθμίζει ο ειδικός.

Εάν το αυτί είναι λιγότερο ευαίσθητο σε κάποια περιοχή συχνοτήτων, η αντιστάθμιση γίνεται με τη ρύθμιση τόνου, με την οποία παρέχεται επιπλέον κέρδος στην μη ευαίσθητη περιοχή. Η ρύθμιση αυτή γίνεται από τον ειδικό με την χρήση άλλοτε κατσαβιδιού και άλλοτε με την βοήθεια ειδικών τονικών σωλήνων για τα οπισθωτιαία ακουστικά. Αντίθετα είναι αρκετά δύσκολο να αντισταθμιστεί μεγάλη βαρηκοΐα σε κάποια περιοχή συχνοτήτων, παρέχοντας απλά και μόνο μεγαλύτερο κέρδος σε αυτήν, επειδή εμφανίζονται παρενέργειες όπως πόνος και απώλεια της διακριτικής ικανότητας. Μεγάλο κέρδος σε συγκεκριμένη περιορισμένη περιοχή προκαλεί δυνατούς ήχους εξόδου, που ελάχιστα βελτιώνουν την κατανόηση της ομιλίας και ενοχλούν τον ασθενή, με αποτέλεσμα να αντιπαθήσει το ακουστικό του. Σε ορισμένες περιπτώσεις η ρύθμιση του τόνου χρησιμοποιείται ώστε να αφαιρεθούν οι χαμηλές συχνότητες (κάτω από 500 HZ) οι οποίες έτσι και αλλιώς δεν προσθέτουν πολλά στην κατανόηση της ομιλίας.

Η σχέση του ακουστικού κέρδους προς τις συχνότητες παριστά την απόκριση στο φάσμα συχνοτήτων του ακουστικού. Το κέρδος δεν είναι ομοιόμορφο και οι συχνότητες που δίνουν ακουστικό κέρδος είναι διάφορες. Για το λόγο αυτό λαμβάνεται υπόψη ο μέσος όρος του ακουστικού κέρδους για τις συχνότητες 1000, 1600 και 2500 HZ. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι το ακουστικό να ενισχύσει τις συχνότητες του φάσματος της ομιλίας, δηλαδή τους ήχους συχνοτήτων από 500 – 4500 HZ.

Τελική ενίσχυση εξόδου ονομάζεται η μέγιστη ενίσχυση που μπορεί να δώσει ένα ακουστικό. Αυτή δεν μπορεί να αυξηθεί με αύξηση της έντασης του εισερχόμενου ήχου, και ούτε με αύξηση της έντασης του ρυθμιστή ήχου. Εδώ λαμβάνεται υπόψη ο μέσος όρος στις ίδιες συχνότητες όπως και στο φάσμα συχνοτήτων. Η τελική ενίσχυση αναφέρεται μόνο στην ένταση του εξερχόμενου ήχου, ενώ το ακουστικό κέρδος στη διαφορά της έντασης του εισερχόμενου και εξερχόμενου ήχου.

Το ακουστικό κέρδος δεν είναι πάντοτε σταθερό σ'όλο το φάσμα συχνοτήτων. Ανάλογα με το ακουστικό κέρδος τα ακουστικά χωρίζονται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες: χαμηλά με ακουστικό κέρδος 20-40 dB SPL, μεσαία με ακουστικό κέρδος 40-60 dB SPL και ισχυρά με ακουστικό κέρδος μεγαλύτερο των 60 dB SPL. Επίσης, ανάλογα με το φάσμα των συχνοτήτων διακρίνονται σε ευρέως (200-600 Hz), ή στενού (250-3.500 Hz) φάσματος συχνοτήτων. Τέλος, μπορούν να χαρακτηρισθούν σε ακουστικά χαμηλών, μέσων και υψηλών συχνοτήτων, όταν η μέγιστη ενίσχυση είναι στο φάσμα συχνοτήτων των 100-1.000 Hz, 500-2.500 Hz και 1.600-6.000 Hz, αντίστοιχα.

Μερικοί ασθενείς εμφανίζουν φαινόμενα υπερευαισθησίας σε δυνατούς ήχους. Έτσι, για να γίνει ανεχτό πρέπει να περιοριστεί η τελική ενίσχυση εξόδου και αυτό πραγματοποιείται με δύο τρόπους:

- Με το ψαλιδισμό των κορυφών πάνω από μια ορισμένη ενίσχυση. Αυτό γίνεται εφικτό από τη δυνατότητα που έχει το κύκλωμα του ενισχυτή του ακουστικού να μην επιτρέπει παρά μια ορισμένη τιμή εξόδου.
- Με την αυτόματη ρύθμιση της έντασης μέσω κυκλωμάτων που μειώνουν το ακουστικό κέρδος αυτόματα, όταν η ένταση των ήχων είναι μεγαλύτερη από τα προκαθορισμένα επίπεδα. Με αυτόν τον τρόπο δεν παρατηρείται παραμόρφωση του ήχου, όπως συχνά συμβαίνει με τον πρώτο. Το μόνο μειονέκτημα του είναι ότι υπάρχει καθυστέρηση στην επαναλειτουργία του κυκλώματος μερικές φορές (Ηλιάδης Θ-Κεκές Γ, 1986).

Οι ρυθμίσεις των ακουστικών είναι δύο: ρύθμιση λειτουργίας (ανοικτό-κλειστό, θέση τηλεφώνου ή εξωτερικής σύνδεσης) και ρύθμιση της έντασης του ήχου (ακουστικού κέρδους) του ακουστικού. Τα ακουστικά βαρηκοΐας με τις τεχνικές προδιαγραφές που διαθέτουν σήμερα, καλύπτουν όλες τις περιπτώσεις βαρηκοΐας που χρήζουν εφαρμογή τους. Η εξέλιξη της έρευνας και τεχνολογίας είχε ως αποτέλεσμα την κατασκευή ακουστικών βαρηκοΐας υψηλής τεχνολογίας και απόδοσης, ενώ γίνονται συνεχείς προσπάθειες για τη μείωση του μεγέθους, την καλύτερη εξωτερική εμφάνιση και εφαρμογή και τον ευκολότερο χειρισμό τους.

6.3.4. Σωστή επιλογή ακουστικών βαρηκοΐας στα παιδιά

Πριν αποφασιστεί αν ένα παιδί ή ενήλικας χρειάζεται την βοήθεια ενός ακουστικού βαρηκοΐας, επιβάλλεται να γίνει ένας πλήρης ακουολογικός έλεγχος με τον οποίο προσδιορίζεται ο τύπος και το μέγεθος βαρηκοΐας και η συνύρπαξη ενδεχομένως κεντρικής ακουστικής βλάβης.

Ανεξάρτητα από το βαθμό, αν η απώλεια της ακοής επηρεάζει την επικοινωνία του παιδιού, τότε χορηγείται ακουστικό βαρηκοΐας. Το ακουστικό βαρηκοΐας και η ενίσχυση του ήχου, την οποία προσφέρει, είναι χρήσιμα σε άτομα με βαρηκοΐα είτε νευροαισθητήρια, είτε αγωγιμότητας, μεγαλύτερη των 30 dB. Καλύτερη όμως εξέλιξη έχουν συνήθως τα άτομα με μέτρια ή μεγάλη απώλεια ακοής, ενώ τα άτομα με πολύ μεγάλο βαθμό βαρηκοΐας, έχουν λιγότερη καλή εξέλιξη, διότι εμφανίζουν χαμηλή διάκριση των λέξεων (Αδαμόπουλος, 2001).

Τα ακουστικά βαρηκοΐας χρησιμοποιούνται από παιδιά στα οποία η κύρια δυσκολία επικοινωνίας οφείλεται στην εξασθενημένη ακοή. Σε ηλικίες 2-6 ετών, η ενίσχυση γίνεται αποδεκτή εύκολα εάν το κατώτατο όριο λεκτικής υποδοχής δεν είναι κατώτερο από 70 dB, και εφόσον οι γονείς δέχονται επίσης την ιδέα μιας ενίσχυσης. η ενημέρωση των γονιών για την αξία της καλής ακοής στην ομαλή ανάπτυξη της ομιλίας θεωρείται αναγκαία. Στην ηλικία 2 -5 χρονών, περίοδος κατά την οποία αναπτύσσεται ραγδαία ο λόγος του παιδιού, το ακουστικό βαρηκοΐας πρέπει να χρησιμοποιείται προς το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα. Όταν καθυστερεί η χορήγηση ενός ακουστικού βαρηκοΐας, είναι αναμενόμενο να χαθεί πολύτιμος χρόνος, ο οποίος είναι δύσκολο να επανακτηθεί, με συνέπεια η ομιλία να αναπτύσσεται πιο αργά.

Μετά την ηλικία των 6 ετών, η αποδοχή του ακουστικού από το παιδί γίνεται πιο δύσκολα, αφού έχει αναπτυχθεί η αυτοσυνείδηση του. Το φαινόμενο αυτό γίνεται ολοένα και πιο έντονο, όσο μεγαλύτερη είναι η ηλικία του παιδιού. Οι έφηβοι αντιδρούν εντονότερα στη χορήγηση του ακουστικού ειδικά αν η βαρηκοΐα υπάρχει από την παιδική ηλικία. Στην περίπτωση όμως αιφνίδιας βαρηκοΐας το ακουστικό βαρηκοΐας γίνεται πιο εύκολα αποδεκτό. Το πιο έκδηλο χαρακτηριστικό βαρηκοΐας είναι η επηρεασμένη ομιλία. Η διαφοροδιάγνωση με τη νοητική καθυστέρηση, την ψυχική κώφωση και την αφασία είναι απαραίτητη πριν παρθεί η τελική απόφαση για την χορήγηση ακουστικού (Chevalier, 1959). Τα ακουστικά βοηθήματα μπορεί να χρησιμοποιηθούν και στην νευρική κώφωση, παρόλο που είναι μόνιμη διαταραχή, αντισταθμίζοντας έτσι την ακουστική απώλεια (Kalat, 1999).

Το είδος του ακουστικού που θα εφαρμοστεί στο κάθε παιδί, εξαρτάται από τη ποιοτική και ποσοτική απώλεια της ακοής και από την ηλικία του παιδιού. Για την εκλογή του κατάλληλου ακουστικού χρησιμοποιούνται τα εξής κριτήρια:

- ❖ Η ποιοτική και ποσοτική βαρηκοΐα.
- ❖ Ο τύπος και η μορφή του τονικού ακουογράμματος.
- ❖ Τα ευρήματα από την τυμπανομετρία.
- ❖ Το αντανακλαστικό του αναβολέα.

6.4. Κοχλιακά εμφυτεύματα

Στα άτομα με μεγάλου βαθμού αμφοτερόπλευρη κοχλιακή βαρηκοΐα, τα ακουστικά βαρηκοΐας δεν προσφέρουν σχεδόν τίποτα. Το άτομο με πολύ μεγάλη βαρηκοΐα >85 dB, θεωρείται πρακτικά κωφό, ενώ το υπόλειμμα ακοής, αν υπάρχει, δεν είναι αξιοποιήσιμο με ακουστικά. Στα άτομα αυτά η βλάβη βρίσκεται στον κοχλία με συνέπεια να μην είναι δυνατή η πρώτη φάση επεξεργασίας της ακουστικής πληροφορίας. Χάρη στην τεχνολογία οι ελλείψεις αυτές είναι δυνατόν να υποκατασταθούν σε σημαντικό βαθμό από το κοχλιακό εμφύτευμα. Σε αντίθεση με τα ακουστικά που ενισχύουν τους ήχους που φθάνουν στο αυτί, τα κοχλιακά εμφυτεύματα παρακάμπτουν τα κατεστραμμένα τριχωτά κύτταρα του κοχλία βοηθώντας έτσι τους ασθενείς που δεν επωφελούνται καθόλου ή σχεδόν καθόλου από τη χρήση των παραδοσιακών ακουστικών.

6.4.1. Τρόπος λειτουργίας

Το κοχλιακό εμφύτευμα είναι ένα βοήθημα που ο σκοπός του είναι να διεγείρει το ακέραιο νεύρο σε περίπτωση ολικής κοχλιακής κώφωσης και στα δύο αυτιά. Αποτελείται από δυο μέρη: ένα εσωτερικό, το οποίο εμφυτεύεται και ένα εξωτερικό. Το εξωτερικό προσαρμόζεται στο σώμα και αποτελείται από:

- μία πηγή ενέργειας,
- ένα μικρόφωνο που συλλέγει τον ήχο και τον στέλνει στον επεξεργαστή ομιλίας,
- έναν επεξεργαστή ομιλίας, ο οποίος φιλτράρει, αναλύει και κωδικοποιεί τον ήχο, και
- ένα εξωτερικό μεταβιβαστή (Ηλιάδης Θ-Κεκές Γ, 1986).



Εικόνα 36: Κοχλιακό εμφύτευμα. Διακρίνεται το εξωτερικό και εσωτερικό του μέρος.

Το εμφυτευόμενο μέρος αποτελείται από έναν δέκτη, που φέρει ηλεκτρόδια ενεργά και γειώσεως. Το μέρος αυτό πρέπει να είναι κατασκευασμένο από υλικά που είναι ανεκτά από τους ιστούς, ενώ τα ηλεκτρόδια πρέπει να συνδυάσουν ορισμένα ηλεκτρικά χαρακτηριστικά, να ανθίστανται στην οξείδωση, να είναι εύκαμπτα και ισχυρά και να είναι ελάχιστα τοξικά. Τις ιδιότητες αυτές μέχρι σήμερα έχει το κράμα πλατίνας-ιριδίου, από το οποίο κατασκευάζονται τα ηλεκτρόδια αυτά (Αδαμόπουλος, 2001).

Το ενεργό ηλεκτρόδιο μπορεί να τοποθετείται σε επαφή με την στρογγυλή θυρίδα, συνήθως όμως εισάγεται μέσα στον κοχλία δια μέσου της στρογγυλής θυρίδας. Έτσι δημιουργείται και λειτουργεί ένα μονοκάναλο σύστημα. Σε αυτό, η ακουστική πληροφορία προσφέρεται από ένα ηλεκτρόδιο μέσω της μεταβολής της εντάσεως και της συχνότητας του ερεθίσματος που μεταφέρει. Στο πολυκάναλο σύστημα, ένα σύνολο ηλεκτροδίων εισάγεται στον κοχλία, τα οποία ερεθίζουν διάφορες περιοχές του κοχλία. Είναι εμφανές λοιπόν ότι το σύστημα αυτό παρέχει περισσότερη ακουστική πληροφορία. Ηλεκτρόδια κοντά στην κορυφή ενισχύονται με σήματα χαμηλής συχνότητας, ενώ τα ηλεκτρόδια που τοποθετήθηκαν κοντά στη βάση του κοχλία, με σήματα υψηλής συχνότητας (Wilson, 1993).

Το μικρόφωνο συλλέγει τον ήχο και μετατρέπει σε ηλεκτρική την μηχανική ηχητική ενέργεια. Ο υπολογιστής με την σειρά του ενισχύει την ηλεκτρική ενέργεια και την μεταφέρει στον πομπό και από εκεί η ενέργεια μεταβιβάζεται στον δέκτη με την μορφή ηλεκτρομαγνητικών σημάτων. Στη συνέχεια τα σήματα μεταφέρονται στον κοχλία δια μέσου του ηλεκτροδίου. Τέλος, οι νευρικές απολήξεις του ακουστικού νεύρου στον κοχλία

διεγείρονται και στέλνουν τα ηλεκτρικά σήματα στον εγκέφαλο ως παλμοί (Ηλιάδης Θ-Κεκές Γ, 1986).

6.4.2. Κριτήρια επιλογής ασθενών για τοποθέτηση κοχλιακού εμφυτεύματος

6.4.2.1. Ανήλικοι ασθενείς (παιδιά)

Σε περιπτώσεις ανήλικων ασθενών, η αξιολόγηση έχει στόχο τον καθορισμό της αιτίας, της βαρύτητας και της χρονικής διάρκειας της απώλειας της ακοής καθώς και την διερεύνηση άλλων πιθανών παραγόντων οι οποίοι μπορούν να επηρεάσουν με οποιοδήποτε τρόπο την εμφύτευση. Απαραίτητα και πολύ χρήσιμα είναι το ιατρικό ιστορικό και η κλινική εξέταση που παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για το παιδί και το οικογενειακό του περιβάλλον. Οι μη ελεγχόμενες ωτίτιδες και η νοητική υστέρηση αποτελούν αντενδείξεις. Οικογενειακό περιβάλλον που δεν δείχνει ευαισθητοποιημένο, αποτελεί επίσης αρνητικό παράγοντα.

Επιπλέον, η ύπαρξη ιστορικού μιας υποτροπιάζουσας μέσης ωτίτιδας, είναι σημαντική γιατί μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή νευροαισθητήρια απώλεια ακοής. Η θεραπεία της εκκριντικής μέσης ωτίτιδας απαιτείται πριν τον προγραμματισμό της εμφύτευσης. Ακόμη, αν υπάρχει οποιαδήποτε ενεργή λοίμωξη στο μέσο αυτί ή στις μαστοειδής κυψέλες, αντενδεικνύεται εγχείριση αφού υπάρχει κίνδυνος να επακολουθήσει λαβυρινθίτιδα.

Η χρονική διάρκεια της απώλειας, μπορεί να προσεγγιστεί από την πλευρά των γονέων. Συνήθως, οι γονείς του μωρού με σοβαρή ή σχεδόν πλήρη απώλεια ακοής, αντιλαμβάνονται μια ανικανότητα από τους πρώτους έξι μήνες της ζωής του. Η φυσική εξέταση του παιδιού αρχίζει από την καθημερινότητα του: το μωρό δεν ανταποκρίνεται στη φωνή της μητέρας και σε άλλους οικείους ήχους, ούτε ξαφνιάζεται από απότομους θορύβους. Επίσης, ο τρόπος και η συμπεριφορά και ο τρόπος βαδίσματος ενός τέτοιου μωρού διαφέρουν από τα συνηθισμένα άλλων παιδιών.

Πριν τον πλήρη ακουσολογικό έλεγχο, απαιτείται η εξέταση από ωτορινολόγο, για πιθανά στοιχεία λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος ή αναπτυξιακές ανωμαλίες. Επίσης, πρέπει να γίνει παιδιατρική και νευρολογική εξέταση και να καταγράφονται το βάρος, το ύψος, η αρτηριακή πίεση και η περίμετρος του κεφαλιού.

Υποψήφια για κοχλιακό εμφύτευμα είναι τα παιδιά ηλικίας πάνω από δύο ετών, με νευροαισθητήρια βαρηκοΐα πάνω από 90 dB HL αμφοτερόπλευρα, και με μικρή αντίληψη λόγου στις ευνοϊκότερες συνθήκες. Για τους ανήλικους ασθενείς είναι σχεδόν

καθοριστικά τα αποτελέσματα των προκλητών δυναμικών, του τεστ του αναβολέα ή των ωτοακουστικών εκπομπών, μαζί με τα ακουολογικά τεστ συμπεριφοράς. Στις περιπτώσεις αυτές δεν πρέπει να αμελείται η δοκιμαστική περίοδος με την κατάλληλη ενίσχυση και την εντατική ακουολογική εκπαίδευση που συντελεί στην μέγιστη απόδοση.

Για τους ανήλικους ασθενείς, όπως και για τους ενήλικες, η αντικειμενική αξιολόγηση της ακοής και ο απεικονιστικός έλεγχος με μαγνητική τομογραφία είναι σημαντικά. Σε παιδί μικρότερο από πέντε ετών οι εξετάσεις γίνονται υπό πλήρη αναισθησία. Η αντικειμενική εκτίμηση της ακοής περιλαμβάνει: το ακουόγραμμα, το τυμπανόγραμμα, τα προκλητά δυναμικά σταθερής κατάστασης, τα προκλητά δυναμικά του στελέχους και ίσως την ηλεκτροκοχλιογραφία.

Η αξία του ακουογράμματος είναι πολύ μεγάλη και έχουν βρεθεί διάφοροι μέθοδοι ώστε να υπάρχει η δυνατότητα και για πολύ μικρές ηλικίες να έχουμε ακριβή αποτελέσματα. Σε παιδιά πάνω της ηλικίας 6-9 μηνών και με την προυπόθεση ότι το παιδί μπορεί να ανταποκριθεί και να απαντήσει, χρησιμοποιούνται ακουομετρικές τεχνικές συμπεριφοράς: ακουομετρία οπτικής ενίσχυσης, ακουομετρία παιχνιδιού. Σε παιδιά με σοβαρή, σχεδόν πλήρη απώλεια ακοής, η ικανότητα καθορίζεται πρώτα χρησιμοποιώντας ένα δονητικό ερέθισμα πριν από τη λήψη μιας «μη απάντησης» ως μη ακοή. Είναι πολύ σημαντικό το ακουόγραμμα να δείχνει ένα συνεχές προφίλ. Ανεξάρτητα από τις φυσιολογικές διακυμάνσεις οι ουδοί πρέπει να κυμαίνονται μεταξύ ± 5 dB από διαφορετικά κέντρα τεστ ή από διαφορετικές περιστάσεις και οποιοσδήποτε ασυμφωνίες πρέπει να ερευνώνται προσεκτικά μέχρι να αποκτηθεί ένα αξιόπιστο προφίλ.

Επίσης, πριν από την εμφύτευση πραγματοποιούνται οι ωτοακουστικές εκπομπές, οι οποίες είναι αντικειμενικές, μη επεμβατικές και γρήγορες στη χορήγηση. Αν η απώλεια είναι κοχλιακής προέλευσης, δεν θα πρέπει να καταγράφονται εκπομπές είτε για παροδικά ερεθίσματα, είτε για ερεθίσματα προϊόντων διαταραχής. Η υποψηφίότητα για εμφύτευση βασίζεται κυρίως στην ικανότητα αντίληψης λόγου, η εκτίμηση της οποίας είναι φυσικά πολύ δύσκολη σε παιδιά κάτω των 4-5 ετών με σοβαρή ή σχεδόν πλήρη απώλεια ακοής. Έτσι, αν αναλογιστεί κανείς ότι τα περισσότερα υποψήφια παιδιά είναι κάτω από αυτήν την ηλικία μπορεί να αντιληφθεί ότι τα αποτελέσματα των επίσημων δοκιμασιών δεν είναι πρακτικά εφαρμόσιμα.

Δοκιμασίες που σταδιακά εφαρμόζονται σε αυτές τις περιπτώσεις είναι: η προσεκτική παρατήρηση συμπεριφοράς του παιδιού μέσα από το παιχνίδι, η οποία μπορεί να συσχετισθεί με την ακουστική πληροφορία και η μίμηση συλλαβών με την οποία εκτιμάται η διάκριση των προτύπων συλλαβισμού. Τα μεγαλύτερα παιδιά που έχουν πιο

ανεπτυγμένες ικανότητες γλώσσας υπόκεινται σε αναγνωρισμένες δοκιμασίες αντίληψης λόγου.

Πολύ σημαντικό είναι να σημειωθεί η ουσία του προγράμματος αποκατάστασης πριν την εμφύτευση. Ο λογοθεραπευτής πρέπει να αναπτύξει μία αρμονική σχέση εμπιστοσύνης με το παιδί και την οικογένεια του πριν παρουσιαστούν τα προβλήματα της εγχείρισης και του προγραμματισμού. Η προεγχειρητική αποκατάσταση λόγου και γλώσσας, σε μικρά παιδιά όπου η δοκιμασία αντίληψης του λόγου δεν είναι δυνατή, μπορεί να δώσει πληροφορίες για την λειτουργική χρήση της ακοής από το παιδί και να βοηθήσει στον προγραμματισμό της συσκευής μετά την εμφύτευση. Είναι πιθανό να χρειαστούν απλές ακτινογραφίες του κρανίου. Απαραίτητη ωστόσο θεωρείται η υπολογιστική τομογραφία του κροταφικού οστού όπου συνιστάται να λαμβάνονται στεφανιαίες και αξονικές τομές, που θα καλύπτουν όλο το έσω αυτί.

Προϋποθέσεις για την εμφύτευση είναι η αποτυχία στην επικοινωνία του παιδιού, ακόμα και με το ακουστικό βοήθημα, αλλά και η βεβαιότητα ότι οι γονείς είναι διατεθειμένοι και ικανοί να παρέχουν ένα σωστό περιβάλλον που θα βοηθήσει στην αποκατάσταση.

Η πιο κατάλληλη ηλικία για μία εμφύτευση θεωρείται αυτή των 2 ετών περίπου, αλλά έχουν γίνει επεμβάσεις και σε νεογνά 6 μηνών και σε παιδιά 6 και 8 ετών (Βελεγράκης, 2002).



Εικόνα 37: (Πηγή από: [https:// www.boystownhospital.org](https://www.boystownhospital.org)).

6.4.2.2. Ενήλικοι ασθενείς

Πριν από την επιλογή του υποψηφίου για την εμφύτευση, θεωρείται απαραίτητο να έχει γίνει ένας σωστός και πλήρης ακουσολογικός έλεγχος που περιλαμβάνει τονικό ακουόγραμμα, τυμπανόγραμμα, ακουστικό αντανεκλαστικό, προκλητά δυναμικά, έλεγχο της ικανότητας διάκρισης της ομιλίας, των ήχων του περιβάλλοντος και της

ικανότητας της χειλεοανάνγνωσης. Γενικά η τοποθέτηση του κοχλιακού εμφυτεύματος ενδείκνυται σε περιπτώσεις όπου ο ουδός ακοής είναι τουλάχιστον 100-120 dB (Αδαμόπουλος, 2001).

Συχνή απορία είναι αν το αίτιο της κώφωσης μπορεί να επηρεάσει ή όχι την αποτελεσματικότητα του κοχλιακού εμφυτεύματος. Αυτό δεν ισχύει πάντα, αφού είναι αποδεδειγμένο ότι η επίδραση της αιτίας στον βαθμό της επιβίωσης των γαγγλιακών κυττάρων έχει προγνωστική αξία μόνο σε ορισμένες περιπτώσεις. Συμπερασματικά, η αιτιολογία της κώφωσης από μόνη της σπάνια μπορεί να αποτελέσει αντένδειξη για την εμφύτευση (Βελεγράκης, 2002).

Η ωτολογική κατάσταση είναι επίσης εξίσου σημαντική. Ο κοχλίας δεν πρέπει να παρουσιάζει εμπόδιο στην τοποθέτηση των ηλεκτροδίων και δεν πρέπει να υπάρχει νόσημα του μέσου ωτός ή οπισθοκοχλιακό. Αντένδειξη επίσης για την εμφύτευση είναι η ανωμαλία Michel. Το καλύτερο απεικονιστικό μέσο αξιολόγησης της κοχλιακής ικανότητας είναι η προεγχειρητική αξονική τομογραφία. Και σ' αυτή την περίπτωση η αξονική εικόνα δεν μπορεί πάντα να έχει ακριβείς προβλέψεις, ωστόσο τα ψευδή ή λανθασμένα αποτελέσματα είναι σπάνια (Αδαμόπουλος, 2001).

Σημαντικό ρόλο στην υποψηφιότητα για εμφύτευση παίζει και η γενική κατάσταση του ατόμου. Το άτομο κατά την εμφύτευση θα υποβληθεί σε γενική αναισθησία και αυτό ίσως αποτελέσει κίνδυνο για την υγεία του. Για τον λόγο αυτό, πολύ σημαντικά στοιχεία για την σωστή επιλογή του υποψηφίου είναι το ιστορικό, η κλινική εξέταση και τα εργαστηριακά ευρήματα. Η μαγνητική τομογραφία της οποίας τα αποτελέσματα παρέχουν καλύτερη ανάλυση των μαλακών μορίων συμπληρώνει την αξονική τομογραφία.

Επίσης, η ψυχολογική εκτίμηση του υποψηφίου θεωρείται πολύ σημαντική, δεδομένου τα κίνητρα, η υποστήριξη, η προσωπικότητα του ασθενή, ή κάποιες δυσάρεστες καταστάσεις, όπως κάποια ψυχική νόσος ή χρόνια εγκεφαλική βλάβη, μπορούν να οδηγήσουν σε επιθυμητά ή ανεπιθύμητα αποτελέσματα αντίστοιχα. Τέλος, η διάρκεια και η ηλικία έναρξης μπορεί να επηρεάζουν την απόδοση της εμφύτευσης και για τον λόγο αυτό πρέπει να συζητούνται με τον ενήλικο υποψήφιο (Βελεγράκης, 2002).

6.4.3. Χειρουργική επέμβαση τοποθέτησης κοχλιακού εμφυτεύματος

6.4.3.1. Προϋποθέσεις

Θα πρέπει να τηρούνται οι παρακάτω προϋποθέσεις για να γίνει η επέμβαση τοποθέτησης του κοχλιακού εμφυτεύματος:

1) Ηλικία: Ο υποψήφιος θα πρέπει να είναι ηλικίας 18 μηνών ή μεγαλύτερος. Παρ'όλα αυτά, η επέμβαση μπορεί να γίνει και σε παιδιά κάτω των 18 μηνών, εάν αυτά έχουν προσβληθεί από μηνιγγίτιδα και κινδυνεύουν από οστεοποίηση του κοχλίου τους. Όσο μικρότερη είναι η ηλικία διενέργειας της επέμβασης τόσο πιο πολλά αναμένεται να είναι τα οφέλη.

2) Αμφοτερόπλευρη κώφωση: Το κοχλιακό εμφύτευμα χρησιμοποιείται μόνο σε πολύ σοβαρές περιπτώσεις, αφού δεν αναμένεται κανένα ουσιαστικό όφελος για άτομα τα οποία διατηρούν μερικώς την ακοή τους. Έτσι ο ασθενής θα πρέπει να έχει νευροαισθητήρια βαρηκοΐα μεγαλύτερη από 85 dB. Οι ακουστικές δυνατότητες του ασθενούς διαπιστώνονται με μία σειρά εξετάσεων όπως τονική ακοομετρία και προκλητά ακουστικά δυναμικά.

3) Λειτουργικό ακουστικό νεύρο: Για να αποδώσει το κοχλιακό εμφύτευμα θα πρέπει οι δονήσεις να περάσουν από το έσω ους μέσω του ακουστικού νεύρου στον εγκέφαλο. Εκεί οι δονήσεις μπορούν να καταγραφούν και να γίνουν αντιληπτές ως ήχος. Ερεθίζοντας ηλεκτρικά το νεύρο, ρωτάμε τον ασθενή να μας περιγράψει την αίσθηση. Με τον τρόπο αυτό διαπιστώνεται η λειτουργικότητα ή όχι του ακουστικού νεύρου. Η δοκιμασία αυτή ονομάζεται διέγερση και σ'αυτή μέσω ενός ηλεκτροδίου που τοποθετείται μέσα στο αυτί, το ηλεκτρικό σήμα περνά στο ακουστικό νεύρο. Η δοκιμασία αυτή γίνεται μόνο στους ενήλικες και σε παιδιά μίας ορισμένης ηλικίας και άνω.

4) Σωστή διάπλαση του έσω αυτιού: Το κοχλιακό εμφύτευμα θα τοποθετηθεί μέσα στον κοχλίο του έσω ους. Για το λόγο αυτό, αν δεν έχει γίνει σωστή διάπλαση του έσω ους, τα ηλεκτρόδια δεν μπορούν να εισέλθουν στον κοχλίο. Εξάλλου, μερικές φορές, η αιτία της κώφωσης είναι η μη σωστή ανάπτυξη του κοχλίου, κι αυτό μπορεί να καθιστά τον ασθενή ακατάλληλο για την επέμβαση. Για το λόγο αυτό πριν αποφασιστεί η επέμβαση, γίνεται αξονική τομογραφία του κοχλίου σε λεπτές τομές ώστε να αξιολογηθεί η κατάσταση του κοχλίου. ε) Απουσία λοίμωξης του αυτιού: κάθε υποψήφιος θα πρέπει να ελεγχθεί από έναν ωτορινολαρυγγολόγο για το ενδεχόμενο λοίμωξης του έξω, μέσου ή έσω ους. Αν υπάρχει τέτοια πιθανότητα, τότε αυτό θα πρέπει να διευκρινισθεί ώστε να ορισθεί η επέμβαση για αργότερα. Αυτό γίνεται για να αποφευχθεί μία τυχόν επέκταση της λοίμωξης. Επίσης, είναι πιθανό μία τέτοια προϋπάρχουσα παθολογία να έχει επιφέρει σημαντικές αλλαγές στην αρχιτεκτονική αλλά και στη φυσιολογία της ακουστικής οδού, με αποτέλεσμα να καθιστά τον ασθενή ακατάλληλο για την επέμβαση.

5) Καλή γενική κατάσταση του ασθενούς: Η συγκεκριμένη επέμβαση γίνεται με γενική αναισθησία και για το λόγο αυτό ο ασθενής θα πρέπει εκ των προτέρων να κάνει έναν

γενικό προεγχειρητικό έλεγχο ώστε να διαπιστωθεί αν είναι σε θέση να ανεχθεί τη γενική νάρκωση και την όλη επέμβαση.

6) Έλλειψη ουσιαστικού κέρδους από τη χρήση ακουστικών: Είναι σημαντικό να εκτιμήσουμε αν ο ασθενής θα ωφεληθεί από τη χρήση του κοχλιακού εμφυτεύματος περισσότερο από ότι με τη χρήση ενός κατάλληλου ακουστικού. Για το λόγο αυτό γίνεται στο ακοολογικό εργαστήριο εξέταση με ακουστικά έτσι ώστε να εξετασθεί η ακοή και να ληφθεί η απόφαση μετά από χρήση ακουστικού για τουλάχιστον 6 μήνες.

7) Ανάπτυξη ικανοτήτων επικοινωνίας: Η ανάπτυξη της ακοής και της ομιλίας είναι μία σύνθετη διαδικασία. Δε φτάνει μόνο το άτομο να ακούει αλλά θα πρέπει να συνειδητοποιεί και το τι ακούει. Για το λόγο αυτό άτομα που εμφάνισαν απώλεια της ακοής τους μετά την ανάπτυξη της ομιλίας έχουν καλύτερη πρόβλεψη.

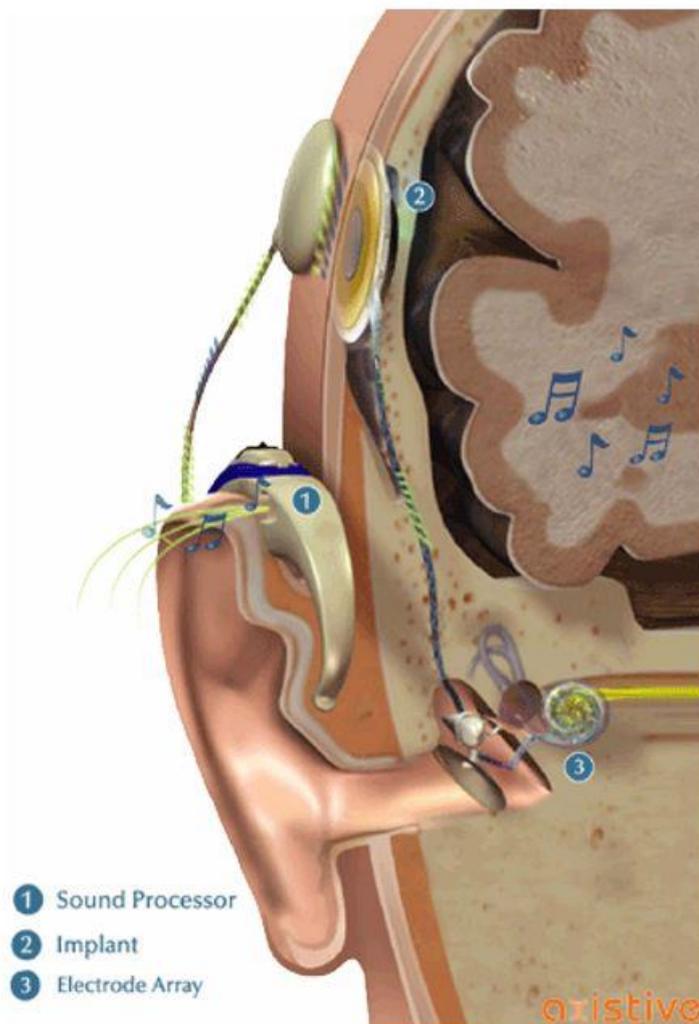
8) Ανεπιθύλακτη αποδοχή της επέμβασης: Η προσαρμογή στο «νέο» ήχο που παρέχεται από το κοχλιακό εμφύτευμα θα διαρκέσει αρκετούς μήνες, κάτι που μπορεί να οδηγήσει τόσο τον ασθενή όσο και το περιβάλλον του σε πλήρη απογοήτευση. Ο υποψήφιος για την επέμβαση θα πρέπει να είναι έτοιμος να δεχθεί την πρόκληση και να πάρει την ευθύνη να βελτιώσει τις ακουστικές του ικανότητες έχοντας δίπλα του ειδικούς, όπως λογοθεραπευτές, ψυχιάτρους και κοινωνικούς λειτουργούς.

9) Προσδοκίες: Είναι ανάγκη να γίνει αντιληπτό από τον ασθενή ότι με τη χρήση του εμφυτεύματος, η ακοή δεν πρόκειται να επανέλθει πλήρως στο φυσιολογικό. Ο ήχος που θα παράγεται δεν είναι ο ίδιος, όπως ίσως θα θυμάται ο ασθενής. Ωστόσο με το χρόνο και τη συνεχή εξάσκηση ο ήχος θα είναι αναγνωρίσιμος. Έτσι λοιπόν, ο υποψήφιος και η οικογένειά του θα πρέπει να γνωρίζουν τα όρια και τις δυνατότητες του εμφυτεύματος. Μη ρεαλιστικές προσδοκίες και στόχοι μπορεί να οδηγήσουν σε απογοήτευση και πλήρη αποτυχία.

6.4.3.2. Περιγραφή Χειρουργικής επέμβασης τοποθέτησης κοχλιακού εμφυτεύματος

Η επέμβαση τοποθέτησης κοχλιακού εμφυτεύματος γίνεται με γενική αναισθησία και διαρκεί περίπου δύο με τρεις ώρες. Ο πρώτος στόχος της επέμβασης είναι να προσκολληθεί ο δέκτης στο έξω τοίχωμα του κροταφικού οστού και ο δεύτερος να γίνει η εισαγωγή των ηλεκτροδίων στον κοχλία. Αφού ξυριστεί η οπισθωτιαία περιοχή γίνεται τομή του δέρματος πάνω και πίσω απ'το πτερύγιο. Η τομή έχει μήκος περίπου 10 εκατοστά. Δημιουργείται στη συνέχεια ένα βοθρίο στο κροταφικό οστό και εκεί στερεώνεται ο δέκτης. Έπειτα ακολουθεί μαστοειδεκτομή έτσι ώστε να εισέλθουμε στο κοίλο του τυμπάνου και

συγκεκριμένα στην κάτω μοίρα του έσω τοιχώματος όπου βρίσκεται το ακρωτήριο το οποίο αντιστοιχεί στην πρώτη έλικα του κοχλίου. Οι κινήσεις θα πρέπει να γίνονται με προσοχή γιατί στην περιοχή αυτή υπάρχει ο πόρος του προσωπικού που περιέχει το ομώνυμο νεύρο. Στη συνέχεια γίνεται μία μικρή σπή στο τοίχωμα του ακρωτηρίου και εισέρχονται τα ηλεκτρόδια στην πρώτη έλικα του κοχλίου απ'όπου και προωθούνται προς τις άλλες έλικες. Αφού τοποθετηθούν τα ηλεκτρόδια στη θέση τους, η τομή του δέρματος συρράπτεται. Ο ασθενής παραμένει στο νοσοκομείο λίγες μέρες.



Εικόνα 38: Θέση του κοχλιακού εμφυτεύματος μετά τη χειρουργική τοποθέτησή του.

6.4.3.3. Επιπλοκές

Η επέμβαση τοποθέτησης κοχλιακού εμφυτεύματος απαιτεί γενική αναισθησία. Οι επιπλοκές από την αναισθησία είναι σπάνιες, όμως κάποιοι γενικοί κίνδυνοι υπάρχουν σ'αυτήν. Κατά τα άλλα οι επιπλοκές είναι οι ίδιες με κάθε άλλη

επέμβαση στο μέσο αυτί. Διαταραχές από το προσωπικό νεύρο, δυσκαμψία ή παράλυση γύρω από το αυτί, διαταραχές στην ουλοποίηση, εμβοές, διαταραχές στη γεύση ή την ισορροπία, έχουν αναφερθεί. Όλες οι παραπάνω επιπλοκές θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, το σημαντικό όμως είναι ότι πολύ λίγες από αυτές έχουν σημειωθεί που να δημιουργούν σημαντικό πρόβλημα, ενώ άλλες έχουν απλώς αναφερθεί στη βιβλιογραφία.

6.4.3.4. Μετεγχειρητική πορεία

Μετά την επέμβαση τοποθέτησης κοχλιακού εμφυτεύματος ο ασθενής παραμένει λίγες μέρες για ενδονοσοκομειακή νοσηλεία και μετά επιστρέφει στο σπίτι του για μία περίοδο δύο έως τεσσάρων εβδομάδων, ώστε να γίνει επούλωση των τραυμάτων. Μετά την επούλωση του τραύματος ο ασθενής επιστρέφει στο ιατρικό κέντρο ώστε να μπει στο πρόγραμμα αποκατάστασης στο οποίο παρέχονται υπηρεσίες με σκοπό την αποκόμιση για τον ασθενή του μεγίστου των δυνατοτήτων που παρέχει το κοχλιακό εμφύτευμα. Η λειτουργικότητα της ακουστικής οδού κάθε ασθενή είναι διαφορετική και για το λόγο αυτό, ο μικροεπεξεργαστής ομιλίας θα πρέπει να προγραμματίζεται έτσι ώστε να παρέχει ήχους που θα ταιριάζουν στην ακοή του ασθενούς. Ο προγραμματισμός γίνεται από τον κλινικό ιατρό με τέτοιο τρόπο ώστε να συλλέγονται και να γίνονται αντιληπτές μόνο 'ακουστές' συχνότητες και συχνότητες που ακούγονται άνετα από κάθε ηλεκτρόδιο που χρησιμοποιείται. Για το λόγο αυτό ο ασθενής κάθεται δίπλα σε υπολογιστή από το οποίο στέλνονται σήματα στον μικροεπεξεργαστή ομιλίας και απαντά στον ιατρό ποιούς ήχους ακούει, ποιούς αισθάνεται δυνατούς και ποιους χαμηλούς.

6.4.4. Προγραμματισμός κοχλιακού εμφυτεύματος

Πρωτεύουσας σημασίας για την εξέλιξη του περιστατικού μετά την εμφύτευση είναι ο προγραμματισμός του κοχλιακού εμφυτεύματος. Η ρύθμιση του ηλεκτρικού ερεθίσματος μέσα στον κοχλία αλλάζει ανάλογα με το περιβάλλον που βρίσκεται ο χρήστης, με το επιθυμητό φάσμα και τα χαρακτηριστικά των ακουστικών ερεθισμάτων. Την ρύθμιση αυτή πρέπει να έχει την δυνατότητα να την κάνει ο ίδιος ο χρήστης. Τα ακουστικά ερεθίσματα υψηλής έντασης πρέπει να προκαλούν ακουστικό αίσθημα υψηλότερης έντασης, χωρίς όμως να είναι ενοχλητικό και οι ήχοι ομιλίας χαμηλής έντασης και διαφορετικής φασματικής ανάλυσης, πρέπει να προκαλούν ακουστικό αίσθημα χαμηλής έντασης. Επιβάλλεται η ρύθμιση παραμέτρων του από τον ασθενή δεδομένου ότι το

χρήσιμο δυναμικό εύρος του ηλεκτρικού σήματος είναι περιορισμένο και ποικίλλει ανάλογα με τα ηλεκτρόδια και τον ασθενή. Με ψυχοφυσικές μεθόδους, προσδιορίζεται το χρήσιμο δυναμικό εύρος και η πληροφορία αυτή αποθηκεύεται ψηφιακά στον επεξεργαστή του λόγου.

Στην περίπτωση που ο χρήστης είναι ενήλικας, η επεξήγηση και η κατανόηση της αξίας του προγραμματισμού και ο τρόπος με τον οποίο μπορεί να το πετύχει είναι σχετικά εύκολη σε αντίθεση με τα μικρά παιδιά όπου συνήθως παρουσιάζονται προβλήματα. Οι διαδικασίες που απαιτούν την κρίση του χρήστη και οι απαντήσεις στο ερέθισμα μπορεί να μην έχουν τα επιθυμητά αποτελέσματα και η συνεργασία του παιδιού μπορεί να μην είναι ικανοποιητική (Βελεγράκης, 2002).

7. Γονιδιακή Θεραπεία βαρηκοΐας

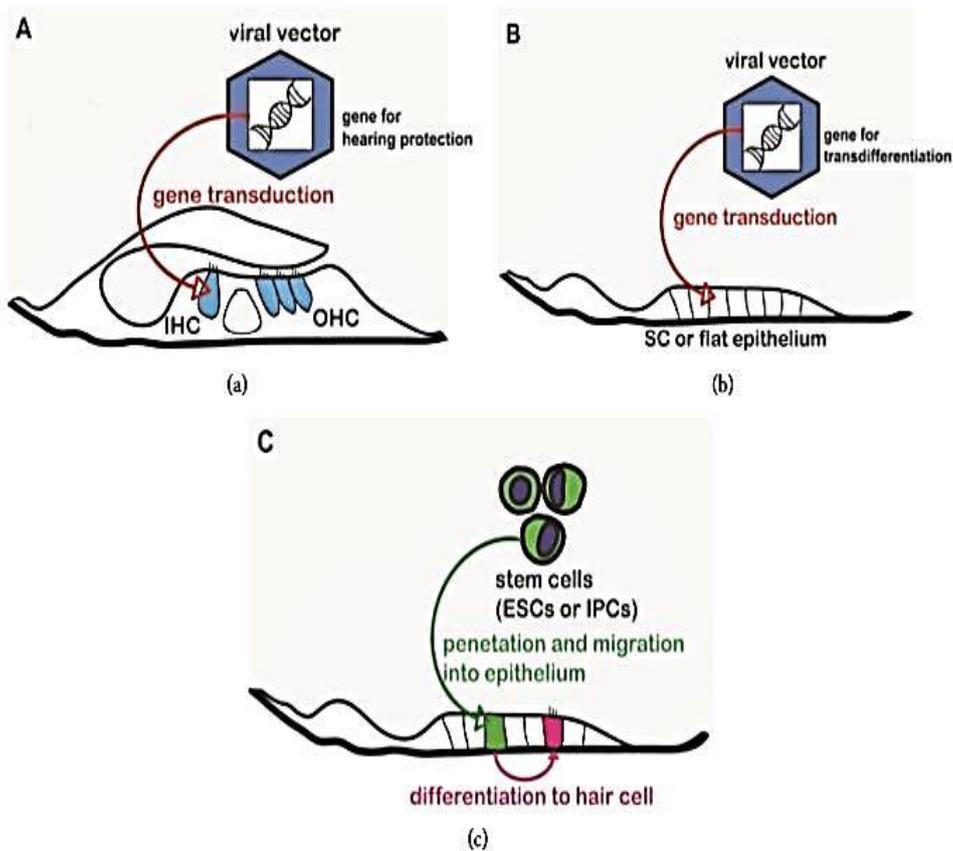
7.1 Εισαγωγή

Η ιστορία της γονιδιακής θεραπείας ξεκίνησε τη δεκαετία του 1960 και τις αρχές της δεκαετίας του 1970, όταν αναπτύχθηκαν γενετικά σημαδεμένα κύτταρα και χρησιμοποιήθηκαν για την κατανόηση του μηχανισμού κυτταρικού μετασχηματισμού από πολλούς φορείς ιού. Η ανάπτυξη μεθόδων μεταγωγής ρετροϊκών φορέων και άλλων γονιδίων επέτρεψε πιο αποτελεσματικές διορθώσεις φαινοτύπων σε ζωικά μοντέλα (T.Friedmann, 1992). Μετά από αυτές τις επιτυχημένες μελέτες, η γονιδιακή θεραπεία έχει εφαρμοστεί σε πολλά πεδία στην ιατρική, από την αναγέννηση των νευρικών κυττάρων έως την αντικαρκινική θεραπεία. Κλινικές δοκιμές με χρήση γονιδιακής θεραπείας έχουν διεξαχθεί για τη θεραπεία της νόσου Alzheimer (M.H.Tuszynski, et al, 2015), του καρκίνου του παγκρέατος (L. Buscail, et al, 2015), των μυϊκών παθήσεων (J.Chen, et al,2016) & (D.Bagger Sjoback,et al ,2015). Πιο πρόσφατα, για πρώτη φορά στις ΗΠΑ, ο FDA ενέκρινε τη χρήση γονιδιακής θεραπείας για την οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία. Ωστόσο, στη θεραπεία της απώλειας ακοής, η γονιδιακή θεραπεία πρέπει να υπερνικήσει πολλά εμπόδια που σχετίζονται με τα χαρακτηριστικά και τη ανατομία της δομής του έσω ους.

Οι ιικοί φορείς μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παράδοση γονιδίων σε μικρό μόριο ικανό να ρυθμίσει την έκφραση γονιδίου σε κύτταρα στόχους στον κοχλία. Οι ιικοί φορείς που χρησιμοποιούνται πιο συχνά για το σκοπό αυτό είναι ο αδενοϊός (Adv) και ο αδενοσυσχετιζόμενος ιός (AAV). Άλλοι υποψήφιοι, όπως ο ρετροϊός και ο φακοϊός, επιλέχθηκαν, αλλά ήταν λιγότερο ασφαλείς και αποτελεσματικοί (D.S.Anson, 2004). Για χρήση στο αυτί, οι φορείς AAV προτιμώνται συχνά λόγω της ασφάλειας και της επιλεκτικής τους δραστηριότητας για διάφορους τύπους εξειδικευμένων κυττάρων στο έσω ους (Y.Shu, et al, 2016) (J.Suzuki, et al, 2017). Υπάρχουν 12 φορείς AAV με διάφορους ορότυπους (AAV1, AAV2, AAV5, AAV6, AAV6.2, AAV7, AAV8, AAV9, rh.8, rh.10, rh.39 και rh.43) και υπάρχει διαφορετικός κυτταρικός στόχος και ειδικότητα μεταξύ των οροτύπων (Y.Shu, et al, 2016). Οι AAV1, AAV8 και AAV9 έχουν δείξει την ιδιαίτερη προτίμησή τους στα έσω τριχωτά κύτταρα ενηλίκων ποντικών και οι AAV2, AAV5 και rh.10 έχουν δείξει την ειδική προτίμησή τους στα έσω τριχωτά κύτταρα νεογνών ποντικών. Επιπλέον, η διανυσματική τεχνολογία AAV είναι αξιοσημείωτα προηγμένη κατά τη διάρκεια των τελευταίων δύο ετών, μεταλλάζοντας το AAV ιό για να ενισχυθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια για κάθε ειδική χρήση του AV. Ένα καλό παράδειγμα για αυτό είναι το Apc80L65 που είναι ένα προσαρμοσμένο και επαναστατικό διάνυσμα AAV. Η χρήση αυτού του φορέα για τη

γονιδιακή διανομή στο όργανο του Corti είχε ένα εξαιρετικό αποτέλεσμα που δείχνει ικκή μεταγωγή από τα έσω τριχωτά κύτταρα έως την τελευταία σειρά των έξω τριχωτών κυττάρων και εκτείνεται στα αιθουσαία όργανα καθώς και στον κοχλία (κορυφή προς τη βάση) με ελάχιστη ζημιά στα μόνιμα κύτταρα (J.Suzuki, et al, 2017) (L.D.Landegger, et al, 2017).

Στην παρακάτω εικόνα εισάγουμε δύο διαφορετικές προσεγγίσεις για την αποκατάσταση ή την προστασία της ακοής. Η πρώτη είναι η γονιδιακή θεραπεία (Εικόνες 39(α) και 39(β)), στην οποία ιικοί φορείς, siRNA ή παρόμοιοι παράγοντες χρησιμοποιούνται για να ρυθμίσουν ειδικά την έκφραση των γονιδίων που είναι απαραίτητα για την αναγέννηση ή την προστασία του HC. Και η δεύτερη προσέγγιση είναι η θεραπεία με βλαστοκύτταρα (Εικόνα 39(γ)), στην οποία κύτταρα ικανά να διαφοροποιηθούν σε HCs, όπως επαγόμενα πολυδύναμα κύτταρα (IPC) ή εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα (ESCs), αναγκάζονται να διαφοροποιηθούν σε HCs μετά από έκθεση σε υπεύθυνους παράγοντες.



Εικόνα 39: Θεραπείες γονιδίων και βλαστοκυττάρων για την απώλεια ακοής. Οι ιικοί φορείς που φέρουν ένα προστατευτικό γονίδιο παραδίδονται στην υγρή κοιλότητα του κοχλία, όπου διαμολύνουν τα τριχωτά κύτταρα και τελικά προστατεύουν την ακοή (α). Η αναγέννηση των τριχωτών κυττάρων επιτυγχάνεται με τη μεταγωγή των υποστηρικτικών κυττάρων του επίπεδου επιθηλίου χρησιμοποιώντας έναν ικό φορέα που φέρει ένα αναγεννητικό γονίδιο (β). Στη θεραπεία

με βλαστοκύτταρα, τα πολυδύναμα βλαστοκύτταρα χορηγούνται στην γεμάτη με υγρό κοχλιακή κοιλότητα και στη συνέχεια μεταναστεύουν και διεισδύουν στο επίπεδο επιθήλιο. Με τη βοήθεια παραγόντων ανάπτυξης, αυτά τα κύτταρα θα διαφοροποιηθούν σε κύτταρα που μοιάζουν με τριχωτά κύτταρα(c) (OHC: έξω τριχωτό κύτταρο: IHC: έσω τριχωτό κύτταρο, HCES: εμβρυϊκό βλαστοκύτταρο και IPC: επαγόμενο πολυδύναμο κύτταρο).

Η ανακάλυψη της παρεμβολής RNA (RNAi) η οποία είναι φυσική διαδικασία κατάρριψης του στοχευόμενου γενετικού αποτελεί εναλλακτική μέθοδο για τη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης (D. D. Rao, et al, 1998). Υπάρχουν δύο τύποι μορίου εφαρμογής RNAi, το μικρό παρεμβαλλόμενο RNA (siRNA) που συντίθεται χημικά δίκλωνο RNA (A.Fire, et al, 1998) και το short hairpin RNA (shRNA) που βασίζεται σε φορέα RNA (J.Y. Yu, et al, 2002). Αρκετές μελέτες αναφέρουν προστασία έναντι ωτοτοξικών προσβολών in vitro και ex vivo με χρήση RNAi (S.J.Kim, et al, 2014). Παρά την επιτυχή διαμονή του RNA στον κοχλία (N.Oishi, et al, 2013) (W.Qi, et al, 2014), όχι πολλές μελέτες ήταν επιτυχείς στη μετάφραση του αποτελέσματος σε μελέτες in vivo. Οι τομείς έρευνας που χρησιμοποιούν γενετική θεραπεία μικρού φορέα ή RNAi μπορούν να χωριστούν σε γενετική απώλεια ακοής, προστασία ακοής και αναγέννηση HC. Πρόσφατα, εισήχθη η πιο αποτελεσματική γονιδιωματική επεξεργασία στόχων με ομαδοποιημένες τακτικά διακεκομμένες σύντομες παλινδρομικές επαναλήψεις (CRISPR)/ η τεχνολογία νουκλεάσης 9 (Cas9) που σχετίζεται με CRISPR.

7.2 Γονιδιακή θεραπεία για την γενετική απώλεια ακοής.

Ο έλεγχος, η διάγνωση και η αποκατάσταση της γενετικής συγγενούς απώλειας ακοής έχουν καθιερωθεί καλά, προς όφελος των ασθενών και, στα προσβεβλημένα παιδιά, των γονιών τους. Με τη βοήθεια ενός ακουστικού βαρηκοΐας και του κοχλιακού εμφυτεύματος, οι ασθενείς με γενετική συγγενή βαρηκοΐα μπορούν να λάβουν την κατάλληλη εκπαίδευση και φροντίδα. Ωστόσο, οι τρέχουσες διαθέσιμες συσκευές δεν αναπαράγουν πλήρως την ποιότητα του ήχου που λαμβάνεται από το φυσικό αυτί και τη χρήση του ηλεκτρικού συστήματος. Γενετικές μεταλλάξεις που οδηγούν σε απώλεια ακοής μπορούν ήδη να ελεγχθούν στη μήτρα. Στην ιδανική περίπτωση, μια γενετική μετάλλαξη που περιλαμβάνει απώλεια ακοής που εντοπίζεται πριν από τη γέννηση θα αντιμετωπιζόταν αντικαθιστώντας το ελαττωματικό γονίδιο με γονιδιακή θεραπεία. Έχει επιτευχθεί παράδοση γονιδίου στη μήτρα σε ζώα και ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι επιτεύχθηκε θεραπεία. Η ρεδουκτάση του σουλφοξειδίου της μεθειονίνης B3 (MsrB3) είναι μια σημαντική πρωτεΐνη για την

ακουστική λειτουργία των θηλαστικών. Η εξάντλησή της οδηγεί στον εκφυλισμό των στερεοκυκλικών δεσμών και στο θάνατο του HC, με αποτέλεσμα σοβαρή συγγενής απώλεια ακοής. Παράδοση του γονιδίου MsrB3 με χρήση ιού AAV απευθείας στη λειτουργία της ωτοκύστης E12/5 διέσωσε τη λειτουργία της ακοής μετά τη γέννηση (M.A. Kim, et al, 2016). Μία από τις κοινές γονιδιακές μεταλλάξεις που σχετίζονται με την ανθρώπινη γενετική απώλεια ακοής περιλαμβάνει την πρωτεΐνη GJB2, η οποία κωδικοποιεί τη σύνδεση της 26, μια πρωτεΐνη που επιτρέπει την ανακύκλωση τοξικών υλικών όπως το κάλιο. Η έλλειψη σύνδεσης έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση καλίου στο εξωκυττάριο υγρό και συνεπώς τη μείωση του ενδοκοχλικού δυναμικού, προκαλώντας τελικά βλάβη της ακοής. Χρησιμοποιώντας ένα ζωικό μοντέλο της μετάλλαξης GJB2, οι Yu et al. μπόρεσαν να αποκαταστήσουν την εξαντλημένη σύνδεση με γενετική θεραπεία (Q.Yu, et al, 2014). Ωστόσο, η λειτουργία της ακοής παρέμεινε κακή, γεγονός που απέδειξε την ανάγκη για πιο έγκαιρη παρέμβαση. Πράγματι, η πρώιμη παρέμβαση σε έναν φορέα AAV που φέρει το γενετικά μεταλλαγμένο ποντίκι *Gjb2*, πριν από την έναρξη της βλάβης, επέτρεψε τη διατήρηση της ακοής (T.Iizuka, et al, 2015). Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι αυτή η μετάλλαξη προκαλεί απώλεια της ακοής μέσω διαφορετικών παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Μελέτες άλλων τμημάτων του εσωτερικού αυτιού, συγκεκριμένα στο αιθουσαίο όργανο, έδειξαν ότι η απώλεια της σύνδεσης 26 δεν επηρεάζει τη λειτουργία της ισορροπίας με τη μετάλλαξη GJB2 (M. Y. Lee, et al, 2015). Επομένως, μπορεί να υπάρχει ένας αντισταθμιστικός μηχανισμός για το αιθουσαίο όργανο, η διασαφήνιση του οποίου μπορεί να συμβάλει στη θεραπεία αυτού του πιο συνηθισμένου τύπου απώλειας ακοής. Τα ποντίκια με μεταλλάξεις VGLUT3 στερούνται vesicular μεταφορέων γλουταμικού και παρουσιάζουν απώλεια ακοής λόγω διαταραγμένης συναπτικής μετάδοσης. Μελέτες σε ανθρώπους πρότειναν ότι οι missense μεταλλάξεις στο ανθρώπινο γονίδιο SLC17A8 (που κωδικοποιεί το VGLUT3) σχετίζονται με την προοδευτική απώλεια ακοής σε υψηλές συχνότητες F2, όπως παρατηρείται στην DFNA2 μετάλλαξη. Σε ένα ζωικό μοντέλο ακοής που σχετίζεται με μετάλλαξη VGLUT3, η ιστολογική και λειτουργική ανάκτηση της ακοής επιτεύχθηκε όταν χορηγήθηκε γονιδιακή θεραπεία με χρήση AAV πριν από την ωρίμανση της ακουστικής λειτουργίας (O.Akil, et al, 2012). Παρόμοιο αποτέλεσμα γονιδιακής θεραπείας που δείχνει ανάκτηση φαινοτύπου με παράδοση γονιδίου χρησιμοποιώντας φορέα AAV παρατηρήθηκε σε ζωικό μοντέλο για το σύνδρομο Usher (R.Geng, et al, 2017) και τη γενετική απώλεια ακοής που σχετίζεται με το ανθρώπινο DFNB7/11 και το DFNA36 (C. Askew, et al, 2015). Η πρόσφατη χρήση του προηγμένου συνθετικού AAV (Anc80L65) είχε ως αποτέλεσμα τη διάσωση του φαινοτύπου από τη μετάλλαξη *Ush1* (J. Miann'ee, et al,

2016). Αυτά τα πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα (Πίνακας 5) υποδηλώνουν τις δυνατότητες της γονιδιακής θεραπείας σε ασθενείς με γενετική απώλεια ακοής, όταν η μετάλλαξη και το επιβαλλόμενο λειτουργικό της έλλειμμα είναι καλά χαρακτηρισμένα και εμφανή. Με την αυξανόμενη γνώση της γενετικής της απώλειας ακοής, η κλινική εφαρμογή της γονιδιακής θεραπείας μπορεί να μην είναι μακρινή.

Πίνακας 5: Μελέτες σε ζώα που χρησιμοποιούν γονιδιακές θεραπείες για μοντέλο γενετικής απώλειας ακοής.

Year	Country	Vector	Gene	Animal	Reference
2012	US	AAV	VGLUT3	mouse (premature)	Akil et al.
2014	US	AAV	Gjb2	mouse (mature)	Yu et al.
2015	Japan	AAV	Gjb2	mouse (mature and premature)	Iizuka et al.
2015	US	AAV	TMC1	mouse (premature)	Askew et al.
2016	South Korea	AAV	MsrB3	mouse (in utero)	Kim et al.
2017	US	AAV	USH3	mouse (premature)	Geng et al.
2017	US	AAV	USH1C	Mouse (premature)	Pan et al.

7.3 Γονιδιακή θεραπεία για τη διατήρηση της ακοής

Στη σύγχρονη κοινωνία, η ωτοτοξική έκθεση, για παράδειγμα, σε αμινογλυκοσίδες και σισπλατίνη, καθώς και η ακουστική υπερέκθεση, είναι κοινός τύπος. Αν και πολλοί φαρμακολογικοί παράγοντες έχουν διερευνηθεί, κανένας δεν φαίνεται να είναι κλινικά χρήσιμος για την πρόληψη της ωτοτοξικότητας. Το πλεονέκτημα της γονιδιακής θεραπείας έναντι των φαρμακολογικών προσεγγίσεων είναι η παρατεταμένη έκφραση του γονιδίου και, ως εκ τούτου, του θεραπευτικού παράγοντα. Το σοβαρό μειονέκτημα είναι η αναπόφευκτη βλάβη των αισθητηριακών κυττάρων κατά τη διάρκεια της χειρουργικής διαδικασίας. Πρόσφατες μελέτες που χρησιμοποιούν κενά AAV φορείς σε κοχλιακά HCs κατέδειξαν την πιθανή ασφάλεια της διαδικασίας, αλλά απαιτούνται ακόμη περαιτέρω μελέτες με πραγματικούς φορείς που φέρουν το απαιτούμενο γονίδιο.

Τα μόρια επιδεικνύουν προστατευτικά αποτελέσματα έναντι των αμινογλυκοσίδων όταν χορηγούμενες από τις γονιδιακές θεραπείες είναι οι νευροτροφίνες (A. K. Wise, et al, 2010), b1c2 (S. C. Pfannenstiel, et al, 2009), Hsp70 (Y. Takada, et al, 2014) και η υπεροξειδική δισμουτάση 1 (K. Kawamoto, et al, 2004), όλα αυτά που αυξάνουν την επιβίωση των HCs.

Για την προστασία από την ωτοτοξικότητα της σισπλατίνης, την υπερέκφραση του χ συνδεδεμένου αναστολέα της απόπτωσης, το παροδικό δυναμικό υποδοχέα vanilloid 1, και το STAT μέσω γονιδιακής θεραπείας αποδείχθηκαν αποτελεσματικά (H.Jie, et al, 2015) (Πίνακας 6). Αντίθετα, παρά την υψηλότερη επίπτωσή του και τις οικονομικές συνέπειες, υπήρξε μικρή επιτυχία στην πρόληψη της απώλειας ακοής που προκαλείται από την ακουστική υπερέκθεση. Η νευροτροφίνη 3 (M.Y.Lee, et al, 2016), με δυνατότητα επίλυσης της συναπτοπάθειας που προκαλείται από υπερδιέγερση, ίσως είναι υποψήφια, αλλά οι μη επεμβατικές μέθοδοι για τη χορήγηση του γονιδίου Nt3 στον κοχλία πριν από την ακουστική ωτοτοξικότητα θα πρέπει να διερευνηθούν πριν από τη διεξαγωγή εκτεταμένων μελετών γονιδιακής θεραπείας. Πρόσφατα, η αναστολή της ενεργοποιημένης με AMP πρωτεϊνκίνης (AMPK) από το siRNA έδειξε προστατευτική δράση έναντι της ακουστικής υπερέκθεσης σε ποντίκια (K.Hill, et al, 2016), προτείνοντας τον εναλλακτικό στόχο για θεραπευτική προσέγγιση.

Πίνακας 6: Μελέτες ζώων που χρησιμοποιούν γενετικές θεραπείες για την προστασία της ακοής (ή τη διατήρηση της ακοής).

Year	Country	Vector	Ototoxic insults	Gene	Animal	Reference
1999	US	Adv	Aminoglycoside	<i>GDNF</i>	Guinea pig	Yagi et al.
2004	US	Adv	Aminoglycoside	<i>SOD1</i>	Guinea pig	Kawamoto et al.
2006	US	AAV	Cisplatin	<i>XIAP</i>	rat	Cooper et al.
2008	Japan/China	AAV	Aminoglycoside	<i>GDNF</i>	rat	Liu et al.
2008	US	siRNA	Cisplatin	<i>TRPV1 and NOx3</i>	rat	Mukherjea et al.
2009	US	AAV	Aminoglycoside	<i>Bcl2</i>	mouse (mature)	Pfannenstiel et al.
2010	Australia	Adv	Aminoglycoside	<i>(NT3 and BDNF)</i>	Guinea pig	Wise et al.
2015	US	Adv	Aminoglycoside	<i>Hsp70</i>	Guinea pig	Takada et al.
2016	China	AAV	Cisplatin	<i>XIAP</i>	mouse (mature)	Jie et al.
2016	US	siRNA	Acoustic overexposure	<i>AMPK</i>	Mouse (mature)	Hill et al.

Adv: adenovirus; AAV: adenoassociated virus; *GDNF*: glial cell derived neurotrophic factor; *SOD*: superoxide dismutase; *XIAP*: X-linked inhibitor of apoptosis; *TRPV1*: Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Member 1; *NOx3*: NADPH Oxidase 3; *NT3*: neurotrophin 3; *BDNF*: brain derived neurotrophic factor; *Hsp70*: heat shock protein 70; *AMPK*: AMP-activated protein kinase.

7.4 Γονιδιακή θεραπεία για την αναγέννηση των τριχωτών κυττάρων

Στην έρευνα του έσω ους, ο τελικός στόχος είναι η αναγέννηση των HC. Σε αντίθεση με άλλα επιθηλιακά κύτταρα, τα οποία συνεχώς μετατρέπονται και αντικαθίστανται μόλις χαθούν ή καταστραφούν, τα HCs του κοχλίου των θηλαστικών δεν αναγεννώνται. Θεωρητικά, υπάρχουν δύο τρόποι για να εξαναγκαστεί η αναγέννηση HC: προκαλώντας είτε τον πολλαπλασιασμό του ακουστικού επιθηλίου είτε την άμεση μεταδιαφοροποίηση των κυττάρων SCs σε HCs. Χρησιμοποιώντας διαγονιδιακά ποντίκια που στερούνται P27 κύτταρα (S.Kanzaki, et al, 2006) ή Rb1 (C.Sage, et al, 2005), παρατηρήθηκαν πρόσφατα δημιουργημένα τριχωτά κύτταρα και ο πολλαπλασιασμός των SC, αλλά δεν ήταν σαφές εάν τα κύτταρα ήταν λειτουργικά. Η διαδιαφοροποίηση, κατά την οποία ένας κυτταρικός φαινότυπος μετατρέπεται από το ένα στο άλλο, έχει περιγραφεί στη βασική θηλή των πτηνών (B.M.Ryalsand, E.W.Rubel, 1988), στο αιθουσαίο αισθητήριο σύστημα (A.Forge, et al, 1993) και στη μεταπλασία του Barrett (J.M.W.Slack, et al, 2010). Πραγματοποιήθηκε επιτυχής αναγέννηση HC εκμεταλλευόμενοι το κυτταρικό δυναμικό για διαδιαφοροποίηση. Για παράδειγμα, ο ιικός φορέας χρησιμοποιήθηκε για την υπερέκφραση Atoh1, ένα γονίδιο που είναι θεμελιώδες στην αναπτυξιακή διαφοροποίηση των HCs. Έκτοπα HCs λήφθηκαν πιθανώς δημιουργούμενα από τη μεταδιαφοροποίηση από SCs (K. Kawamoto, et al, 2003) ή από την αναστολή των γονιδίων που κωδικοποιούν SC. Η διαδιαφοροποίηση του SC σε HC προκλήθηκε επίσης χρησιμοποιώντας έναν αναστολέα της γ-σεκρετάσης, για τον αποκλεισμό της σηματοδότησης Notch εγκοπής (K.Mizutari, et al, 2013). Μια συνδυασμένη προσέγγιση οδήγησε επίσης σε αναγέννηση HC (P.J.Atkinson, et al, 2014). Συνολικά, αυτά τα ευρήματα (Πίνακας 7) έδειξαν ότι, διαμορφώνοντας συγκεκριμένα γονίδια, η αναγέννηση HC μπορεί να είναι δυνατή. Ωστόσο, αυτή η προσέγγιση πρέπει πρώτα να βελτιστοποιηθεί πριν εφαρμοστεί κλινικά σε κωφούς ασθενείς.

Πίνακας 7: Μελέτες σε ζώα που χρησιμοποιούν γενετικές θεραπείες για την αναγέννηση κοχλιακών τριχωτών κυττάρων

Year	Country	Vector	Gene	Animal	Reference
2003	US	Adv	MATH1	Guinea pig	Kawamoto et al.
2014	Australia	AAV	ATOHI	Guinea pig	Atkinson et al.

Adv: adenovirus; AAV: adenoassociated virus; GSI: gamma secretase inhibitor; GSI: gamma secretase inhibitor.

7.5 CRISPR/Cas9 για Έρευνα Ακοής

Αυτή η προσέγγιση έχει σχεδιαστεί με βάση τον προστατευτικό μηχανισμό βακτηρίων έναντι της ιογενούς λοίμωξης και αποτελεί την πιο πρόσφατη και προχωρημένη από τις τρεις προγραμματιζόμενες νουκλεάσες προσαρμοσμένες για τη μηχανική του γονιδιώματος (B. Zou, et al, 2015) . Με τα πλεονεκτήματα (απλός σχεδιασμός και λιγότερα αποτελέσματα εκτός στόχου) σε σχέση με προηγούμενες μεθόδους ρύθμισης γονιδίων όπως το RNAi και άλλες προγραμματιζόμενες νουκλεάσες, η χρήση αυτής της τεχνικής αυξάνεται ραγδαία στο πεδίο της έρευνας της ακοής. Οι πρόσφατες εφαρμογές επικεντρώνονται στη δημιουργία διαγονιδιακών ποντικών για τη μοντελοποίηση της ανθρώπινης απώλειας ακοής (R. Rathinam, et al, 2018) χρησιμοποιώντας την τεχνική που δεν καταναλώνει χρόνο και είναι εντατική εργασία σε σύγκριση με τις παραδοσιακές μεθόδους. Δοκιμές για τη διευκόλυνση της εφαρμογής θεραπευτικής διαμονής γονιδίων διεξάγονται σε ζωικά μοντέλα. Η αποτελεσματική διακοπή της έκφρασης GFP (ή οποιουδήποτε μελλοντικού γονιδίου στόχου) επιτεύχθηκε χρησιμοποιώντας μια τροποποίηση του τρέχοντος συστήματος CRISPR/Cas9 (J.A.Zuris, et al, 2014). Επιπλέον, η αναβολή της απώλειας ακοής που σχετίζεται με την ηλικία αναφέρθηκε σε συνδυασμό με την κατευθυνόμενη από ομολογία τεχνική επιδιόρθωσης σε μοντέλο ποντικού με τροποποίηση του πιθανού γονιδίου (J. Miann' e, et al, 2016). Η θεραπευτική εφαρμογή για κυρίαρχη συνδρομική διαταραχή όπως το σύνδρομο Usher θα ήταν μια καλή υποψήφια ασθένεια για την τεχνολογία CRISPR/cas9, καθώς απαιτεί αποτελεσματική επεξεργασία γονιδιώματος για το μεγάλο μέγεθος γονιδιακής μετάλλαξης που δίνει λιγότερες ευκαιρίες για γονιδιακή θεραπεία AAV. Ωστόσο, εξακολουθούν να υπάρχουν ορισμένες προκλήσεις για την άμεση εφαρμογή αυτής της τεχνικής για κλινική χρήση, όπως η απαίτηση ενός μοτίβου προσκείμενου σε πρωτοδιάστημα (PAM) δεδομένου ότι η επεξεργασία είναι δυνατή μόνο στο σημείο όπου το Cas9 αναγνωρίζει το PAM (B. Zou, et al, 2015) . Ωστόσο, η ταχεία τεχνολογική πρόοδος τα τελευταία χρόνια έχει δείξει μεγάλη υπόσχεση για την ανάπτυξη νέων τύπων θεραπειών για δυσεπίλυτες ασθένειες όπως η νευροαισθητήρια απώλεια ακοής.

7.6 Προοπτικές και δυσκολίες που συναντά η γονιδιακή θεραπεία

Τα τελευταία χρόνια η προσοχή και το ενδιαφέρον έχουν στραφεί προς στη διόρθωση της γενετικής βλάβης, που προκαλείται από κληρονομική μετάλλαξη, μέσω γονιδιακής θεραπείας. Η γονιδιακή θεραπεία, δείχνει να είναι πολλά υποσχόμενη από τις

μελέτες που έχουν γίνει πάνω σε πειραματόζωα και ιδίως η ένεση στα στηρικτικά κύτταρα του γονιδίου Atoh1 που είναι ρυθμιστής κυτταρικού κύκλου και διαφοροποίησης, προάγοντας την αναγέννηση των τριχωτών κυττάρων (Czajkowski A, et al, 2019). Στην περίπτωση της βαρηκοΐας, επειδή το έσω ους, όπως και ο οφθαλμός, είναι εύκολα προσίτα για γονιδιακή θεραπεία, μπορεί να υπάρχουν προοπτικές. Αφετέρου όμως, υπάρχουν και μερικές σημαντικές δυσκολίες, δηλαδή εμπόδια μεταξύ στόχου και μέσου της θεραπείας όπως ο αιματολαβρινθικός φραγμός που δεν είναι τόσο απαιτητικός όσο ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός, αλλά εμποδίζει τη διανομή μεγάλων μορίων, όπως είναι οι φορείς-ιοί που χρησιμοποιούνται για να μετακινήσουν το φυσιολογικό γονίδιο στα κύτταρα του έσω ωτός. Από τη μία πλευρά αυτό θεωρείται εμπόδιο, αλλά από την άλλη μπορεί να αποτελεί και προτέρημα, αφού ο αιματολαβρινθικός φραγμός, θέτει όρια στη κατανομή του φορέα έξω από την περιοχή που έχουμε βάλει στόχο και ως εκ τούτου ελαχιστοποιεί πιθανές συνέπειες τοξικότητας που μπορεί να παρουσιαστούν από τη τεχνική αυτή (Ahmed H, et al, 2017).

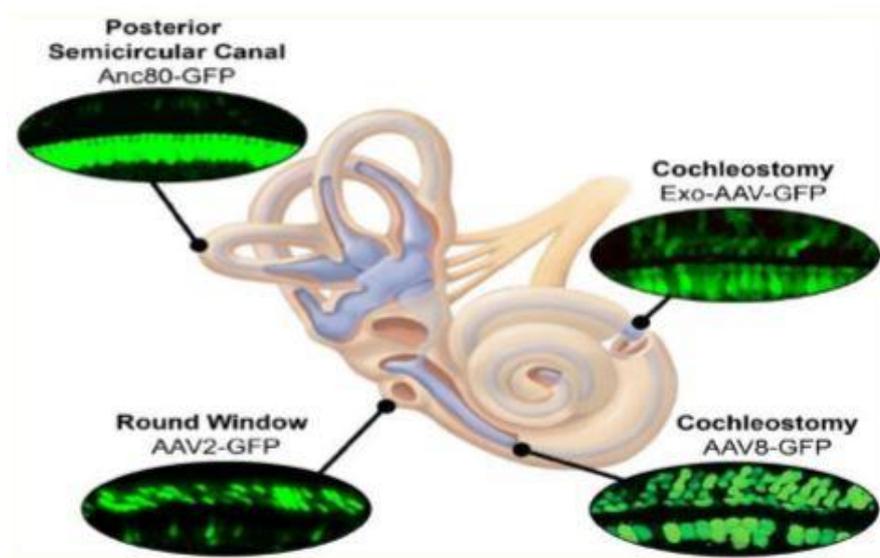
7.7 Οδοί χορήγησης στο όργανο στόχο

Υπάρχουν ποικίλες οδοί από τις οποίες θα μπορούσε να γίνει η χορήγηση της γονιδιακής θεραπείας στο όργανο στόχο. Η μία οδός είναι ένεση μέσα στο περιλεμφικό χώρο, από την στρογγυλή θυρίδα ή από τον οπίσθιο ημικύκλιο σωλήνα και ένεση μέσα από κοχλιοστομία μέσα στην τυμπανική κλίμακα ή στην αιθουσαία. Έχουν προταθεί και άλλοι τρόποι που μπορεί να διανέμουν τους θεραπευτικούς παράγοντες μέσω ένεσης μέχρι και σε πιο μακρινά όργανα μέσα στο έσω ούς (Ahmed H, et al, 2017). Με ένεση στον ενδολεμφικό σάκο και μέσω κοχλιοστομίας στη μεσαία κλίμακα η κατανομή του φορέα είναι ευρεία, αλλά έχει το μειονέκτημα ότι μπορεί να διαταράξει το δυναμικό ενέργειας ανάμεσα στον ενδολεμφικό και περιλεμφικό χώρο και αυτό να προκαλέσει κυτταρικό θάνατο. Επίσης, οι μικροδομήσεις που προκαλούνται από το σχηματισμό οπής στην ωτική κάψα, για να μεταφερθεί ο ιός εντός του έσω ωτός, μπορεί να σχηματίσουν μηχανικές διαταραχές με αρνητικές συνέπειες στην ήδη υπάρχουσα ελλατωματική ακοή (Czajkowski A, et al, 2019). Ο τρόπος διανομής του φορέα του φυσιολογικού αλληλόμορφου εξαρτάται από την πρωτεΐνη που επιθυμεί να φτιάξει κανείς και σε ποιο κύτταρο εκφράζεται. Για παράδειγμα, στην περίπτωση της μετάλλαξης στο γονίδιο KCNQ1 χρειάζεται ένεση στον ενδολεμφικό χώρο, με στόχο την περιοχή της αγγειώδους ταινίας. Αφετέρου, αν ο στόχος

είναι τα νευρικά κύτταρα του σπειροειδούς γαγγλίου θα ήταν αναγκαία η ένεση στον περιλεμφικό χώρο (Ahmed H, et al, 2017).

7.8 Φορείς γονιδιακής θεραπείας και περιοχές διανομής

Στην εικόνα 40 εμφανίζονται μερικοί από τους φορείς που δύναται να χρησιμοποιηθούν για συγκεκριμένες περιοχές του έσω ωτός, καθώς και η οδός πρόσβασης και διανομής του φορέα αυτού.



Εικόνα 40: Επιλεγμένοι φορείς γονιδιακής θεραπείας και περιοχές διανομής έσω ωτός

Οι φορείς που χρησιμοποιούνται για τη μεταφορά γενετικού υλικού μέσα σε ιστούς και κύτταρα συνήθως έχουν την ικανότητα της αυτόνομης αντιγραφής όπως οι αδενοϊοί, ενώ έχουν μετατροποποιηθεί με τέτοιο τρόπο που να μη προκαλέσουν κάποια παρενέργεια στον οργανισμό. Αυτό κατορθώνεται με μερική μετατροπή του γενετικού υλικού του ιού ή ακόμα και ολική αφαίρεσή του, ενώ χρησιμοποιείται θεραπευτικό DNA μέσα σε ένα μικρό καψίδιο. Μεγάλη σημασία έχει η επιλογή του κατάλληλου φορέα αναλόγως του οργάνου στόχο, ώστε η γονιδιακή θεραπεία να αποβεί αποτελεσματική. Η μεταφορά του γενετικού υλικού στο έσω αυτί έχει επιτευχθεί κυρίως μέσω ιικών φορέων.

Οι αδενοϊοί (ADV), ο ιός Lenti (Lenti virus vector, LV), οι ιοί του έρπητα (HSV), καθώς και ο ιός Sendai (Sendai virus vector, SV), εισαγονται με τραυματικό τρόπο με ένεση στη στρογγυλή θυρίδα και διαμολύνουν τα μεσεγχευματικά κύτταρα στη μεσαία ή στην

τυμπανική κλίμακα. Αντιθέτως, οι φορείς σχετιζόμενοι με αδενοϊούς AAV μπορούν και διαμολύνουν ατραυματικά διαπερνώντας την μεμβράνη της στρογγύλης θυρίδος, χωρίς άνοιγμα οπής, ένα σύνολο από κατηγορίες κυττάρων του έσω ωτός, όπως έσω και έξω τριχωτά κύτταρα, κύτταρα σπειροειδούς γαγγλίου, με το περιορισμό ότι μπορούν να μεταφέρουν μόνο μέχρι 5,2 kb γενετικό υλικό (Czajkowski A, et al, 2019). Έχουν χρησιμοποιηθεί αδενοϊοί (ADV) για να μεταφερθούν γονίδια, όπως η β-γαλακτιζιδάση και κόκκινη φθορίζουσα πρωτεΐνη, όπως και γονίδια υπεύθυνα για την παραγωγή νευροτροφικού παράγοντα GDNF στην αιθουσαία και τυμπανική κλίμακα. Οι διάμεσοι ξενιστές σχετιζόμενοι με αδενοϊό AAV τύποι 1/2/6/8 και ο συνθετικός τύπος AAV, ο υπότυπος Anc80L65, διαμολύνουν πιο αποτελεσματικά το έσω ους. Συγκεκριμένα, έχει διενεργηθεί επιτυχής μεταφορά του γονιδίου USH1c που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη harmonin σε ποντίκια με σύνδρομο Usher από AAV2 και Anc80L65 για τη θεραπεία της βαρηκοΐας και τα αποτελέσματα ήταν πολύ ικανοποιητικά: τα ποντίκια ανέκτησαν σχεδόν πλήρως την ακουστική τους ικανότητα, σχεδόν όσο τα αγρίου τύπου ποντίκια (~90%). Οι AAV2/8 χρησιμοποιήθηκαν για να μεταφέρουν το γονίδιο υπεύθυνο για την πρωτεΐνη whirlin στα τριχωτά κύτταρα και αποκαταστάθηκε η λειτουργία των έσω αλλά όχι των έξω τριχωτών κυττάρων. Άλλη περίπτωση μεταφοράς γονιδίου με αδενοϊό AAV είναι το TMC1, όπου η ακουστική ικανότητα αποκαταστάθηκε μερικώς (Carpena Nathaniel T & Lee Min Young, 2018).

7.9 Κύτταρα - στόχος της γονιδιακής θεραπείας

Αναφορικά με τα κύτταρα-στόχος της γονιδιακής θεραπείας, τα τριχωτά κύτταρα είναι στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος και προσοχής, αφού πάνω από το 50% των μεταλλάξεων που προκαλούν κληρονομική βαρηκοΐα εκφράζονται στα κύτταρα αυτά. Τα στερεοσίλλια (hair bundle) είναι το πιο εύθραυστο τμήμα των κυττάρων αυτών και που επηρεάζεται πιο συχνά. Επρόκειται για μια δομή που παίζει ουσιαστικό ρόλο στην επαγωγή μηχανικών ερεθισμάτων στη διαδικασία λήψης ενός σήματος. Πολλές πρωτεΐνες που αποτελούν δομικά υλικά των στερεοσιλλίων προέρχονται από γονίδια που παίζουν ρόλο στην εκδήλωση βαρηκοΐας. Γι'αυτό και η γονιδιακή θεραπεία είναι επιτυχής σε μοντέλα πειραματόζων. Παραδείγματα τέτοιων γονιδίων αποτελούν τα TMHS, TMC1, TMC2, κλπ. Αν και τα τριχωτά κύτταρα δεν πολλαπλασιάζονται μετά την αποκατάσταση, ωστόσο έχει σημειωθεί μεγάλη πρόοδος σε σχέση με την ανακάλυψη κατάλληλων φορέων που στοχεύουν στα έσω όπως και στα έξω τριχωτά κύτταρα κατά μήκος του κοχλίου.

Η αγγειώδης ταινία που βρίσκεται πλευρικά στη μεσαία κλίμακα αποτελεί μια άλλη περιοχή στόχο της γονιδιακής θεραπείας. Αυτή αποτελείται από τρία διαφορετικά κυτταρικά είδη: τα οριακά, τα ενδιάμεσα και τα βασικά κύτταρα μαζί με τα κύτταρα του ενδοθηλίου των τριχοειδών αγγείων. Ο ρόλος τους σχετίζεται με την παραγωγή και διατήρηση των υψηλών συγκεντρώσεων ιόντων καλίου στον ενδολεμφικό χώρο της μεσαίας κλίμακας και την διατήρηση του δυναμικού ενέργειας στην ενδόλεμφο κατά 80 με 120mV συγκριτικά με τον περιλεμφικό χώρο. Και οι δύο αυτές ενέργειες είναι αναγκαίες για τη ορθή λειτουργία του έσω ωτός. Με αυτό αντιλαμβάνεται κανείς ότι μεταλλάξεις σε γονίδια που εδράζονται στην αγγειώδη ταινία και που έχουν σχέση με τη συγκέντρωση των ιόντων καλίου, μπορούν να προκαλέσουν βαρηκοΐα. Τέτοιου είδους παραδείγματα αποτελούν τα αυτοσωμικά υπολειπόμενα σύνδρομα Jervell Lange-Nielsen, που προκαλούνται από μεταλλάξεις των γονιδίων KCNQ1 και KCNE1 αντίστοιχα. Τα γονίδια αυτά εντοπίζονται στα οριακά κύτταρα της αγγειώδους ταινίας. Έρευνες και μελέτες που έχουν γίνει (Ahmed H, et al, 2017) (Carpena Nathaniel T & Lee Min Young, 2018) έδειξαν ότι η γονιδιακή θεραπεία ήταν επιτυχής σε ποντίκια που δεν διέθεταν το γονίδιο KCNQ1.

Στη λειτουργία της ακοής παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο επίσης τα στηρικτικά κύτταρα προσφέροντας υποστήριξη στο επιθήλιο και στα τριχωτά κύτταρα και συντηρώντας έτσι ένα λειτουργικό περιβάλλον για τα κύτταρα αυτά. Ένα κύριο χαρακτηριστικό των κυττάρων αυτών είναι ότι επικοινωνούν με διαύλους ιόντων (gap junctions). Οι πρωτεΐνες που σχηματίζουν τα κανάλια ιόντων μεταξύ των κυττάρων αυτών είναι πρωτεΐνες της οικογένειας της κοννεξίνης. Η κοννεξίνη 26, όπως έχει προαναφερθεί, είναι η βασική πρωτεΐνη που παρουσιάζει μεταλλάξεις στην πλειοψηφία των περιπτώσεων βαρηκοΐας. Σύμφωνα με τη μετάλλαξη που έχει συμβεί, μπορεί να προκληθούν και αυτοσωμικά επικρατείς παθήσεις. Πειράματα που διεξήχθησαν (Ahmed H, et al, 2017) (Carpena Nathaniel T & Lee Min Young, 2018) (Kanzaki Sho., 2018) (Lee MN, Park YH., 2018), απέδειξαν ότι ποντίκια που παρουσίαζαν βαρηκοΐα λόγω της έλλειψης του γονιδίου GJB2 μπορούσαν να αποκαταστήσουν την ακοή τους με γονιδιακή θεραπεία φυσιολογικών αλληλόμορφων του γονιδίου αυτού διαμέσου φορέων AAV5 (Kanzaki Sho., 2018) (Lee MN, Park YH., 2018).

Τέλος, και οι νευρώνες του σπειροειδούς γαγγλίου δύναται να υπάρχουν στόχο γονιδιακής θεραπείας και να ανακτήσουν τη λειτουργία τους εισάγοντας σε αυτούς βασικούς αυξητικούς παράγοντες (Ahmed H, et al, 2017).

Οι μέχρι σήμερα έρευνες στη γονιδιακή θεραπεία αποδεικνύουν ότι η μέθοδος αυτή, μπορεί να συντελέσει την πρώτη μορφή αληθινής θεραπείας για τη βαρηκοΐα για τα

επόμενα χρόνια. Πριν όμως εφαρμοσθεί, θα πρέπει να ξεπεραστούν κάποια βασικά εμπόδια που παρακωλύουν τη χρήση των ιικών φορέων στη διαδικασία αυτή. Ενώ ο ιός-φορέας μπορεί να μεταφέρει το επιθυμητό γονίδιο στο κύτταρο-στόχο, μπορεί παράλληλα να αποβεί και επικίνδυνος, αφού υπάρχει πιθανότητα να συμμετάσχει στην εμφάνιση καρκίνου και να παρουσιασθούν ανεπιθύμητες παρενέργειες από την αλληλεπίδραση ιού και ανθρώπινου γονιδιώματος. Εξαιτίας αυτού η έρευνα επικεντρώνεται στην δημιουργία άλλων φορέων, όπως λιποσώματα και άλλα πολυμερή (Ahmed H, et al, 2017). Αποκτώντας πιο καλή και ουσιαστική κατανόηση των μηχανισμών με τους οποίους εκδηλώνεται η βαρηκοΐα και μαζί με την ανεύρεση κατάλληλων φορέων, η γονδιακή θεραπεία για τη βαρηκοΐα είναι ένα βήμα πιο κοντά κάθε φορά.

7.10 Περιορισμοί και συμπεράσματα

Ένας από τους περιορισμούς της χρήσης AAV, ενός καλά περιγραφόμενου/καθιερωμένου ανασυνδυασμένου ιικού φορέα για γονδιακή θεραπεία, είναι το περιορισμένο μέγεθος του γονιδιώματος που θα μπορούσε να συσκευαστεί (M. E. McClements & R. E. MacLaren, 2017). Το μέγεθος του γονιδιώματος AAV άγριου τύπου είναι 4,7 kb και η χωρητικότητα συσκευασίας περιορίζεται σε αυτό το μήκος (J.C.Grieger & R.J.Samulski, 2005). Πιστεύεται ότι η αποτελεσματικότητα της συσκευασίας μειώνεται όσο το μήκος των διαγονιδίων αυξάνεται (B. Dong, et al, 2010). Όσον αφορά τις γενετικές διαταραχές από τη μετάλλαξη μεγάλων γονιδίων όπως το σύνδρομο Usher, η ανάπτυξη ενός κατάλληλου γονδιακού φορέα για ική γονδιακή θεραπεία εξακολουθεί να είναι πρόκληση. Δεδομένου ότι άλλοι ιικοί φορείς δεν εξασφαλίζουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα (π.χ., θα μπορούσε να οδηγήσει σε μεταλλαξιγένεση ή ενεργοποίηση ογκογονιδίου σε περίπτωση ρετροϊού) (D.S.Anson, et al, 2004), υπήρξαν δοκιμές για να ξεπεραστεί ο περιορισμός μεγέθους ενός ανασυνδυασμένου φορέα AAV. Ένας πιθανός τρόπος είναι η δημιουργία δύο διαφορετικών διαγονιδίων, το ένα μπορεί να είναι upstream γονίδιο και το άλλο μπορεί να είναι downstream. Θα μπορούσαν επίσης να είναι συσκευασμένα με διάφορες στρατηγικές: κατακερματισμένα, επικαλυπτόμενα, trans-splicing, και υβρίδια (M. E. McClements & R. E. Mac Laren, 2017).

Επιτυχείς μελέτες σε ζώα θα επέτρεπαν τον προγραμματισμό κλινικών εφαρμογών θεραπειών γονιδίων και βλαστοκυττάρων σε ασθενείς με απώλεια ακοής. Ωστόσο, υπάρχουν πολλά σημαντικά ζητήματα που πρέπει να ληφθούν υπόψη. Αυτά

περιλαμβάνουν πιθανές παρενέργειες. Οι ιικοί φορείς που χρησιμοποιούνται στις μελέτες θα πρέπει να ελέγχονται λεπτομερώς για την ασφάλειά τους, για παράδειγμα, για να διασφαλιστεί ότι δεν αλλάζουν τον φαινότυπο τους με διασταυρούμενη δράση με παρόμοιο ιό και ως εκ τούτου να καταλήξουν σε μεταδοτική εστία. Όσον αφορά την προσέγγιση επεξεργασίας γονιδιώματος, η ελαχιστοποίηση των επιπτώσεων εκτός στόχου πρέπει να δικαιολογείται πριν από τις πραγματικές κλινικές εφαρμογές. Τα βλαστοκύτταρα πρέπει να ελέγχονται σωστά και να βελτιστοποιούνται για να αποφευχθεί η περιττή κυτταρική ανάπτυξη και, κατά συνέπεια, οι ογκώδεις καταστάσεις. Μια άλλη άποψη είναι η κοινωνικοοικονομική αποτελεσματικότητα των θεραπειών γονιδίων και βλαστοκυττάρων, οι οποίες, μέχρι στιγμής, είναι πανάκριβες λόγω της υψηλής τιμής των βλαστοκυττάρων και των ικών φορέων, και της γενετικής τους διαφοροποίησης. Επιπλέον, η αποτελεσματικότητά τους είναι ακόμα αμφισβητήσιμη. Τέλος, η εφαρμογή αυτών των νέων προσεγγίσεων κλινικά για τη θεραπεία της απώλειας ακοής βασίζεται στην πολύ υψηλή πιθανότητα αποκατάστασης της ακοής.

Παρά αυτούς τους περιορισμούς, οι γονιδιακές θεραπείες και οι θεραπείες με βλαστοκύτταρα παραμένουν μια δελεαστική στρατηγική στην έρευνα για την απώλεια ακοής, επειδή είναι οι μόνες επιλογές που μπορεί να οδηγήσουν σε αναγέννηση ΗC σε θηλαστικό κοχλία. Μαζί με τα επιτυχή αποτελέσματα που αναφέρονται στη βιβλιογραφία, υπάρχει μια συνεχιζόμενη κλινική δοκιμή σε ανθρώπους του ατονικού γονιδίου που απελευθερώθηκε από Ad ([https://clinical\(https://clinical\) gov/ct2/show/NCT02132130](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02132130)) χρησιμοποιώντας CGF166 που είναι ένας ανασυνδυασμένος ορότυπος Ad5 που περιέχει τον ανθρώπινο ατονικό παράγοντα μεταγραφής (Hath1). Λαμβάνοντας υπόψη τις πρόσφατες προόδους στη γενετική και την κυτταρική βιολογία, καθώς και τις μεθόδους υπέρβασης των τρεχόντων εμποδίων, ο τελικός στόχος της κλινικής εφαρμογής της νέας θεραπείας για την απώλεια ακοής μπορεί να μην είναι πολύ μακριά.

8. Θεραπεία βαρηκοΐας με βλαστοκύτταρα

8.1 Εισαγωγή

Τα τελευταία είκοσι χρόνια υπάρχουν θεραπείες αντικατάστασης που βασίζονται σε βλαστοκύτταρα. Μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα έχουν χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με καρκίνο για τη θεραπεία και αποκατάσταση του μυελού των οστών. Περισσότερες από 2500 κλινικές δοκιμές και μελέτες που σχετίζονται με τα βλαστοκύτταρα έχουν διενεργηθεί και 644 δοκιμές τρέχουν αυτή τη στιγμή, συμπεριλαμβάνοντας και την βαρηκοΐα. (<http://clinicaltrials.gov/>).

Για την πλειοψηφία των ασθενών, η μη αναστρέψιμη βαρηκοΐα, η λεγόμενη νευροαισθητήρια βαρηκοΐα, οφείλεται σε κυρίως σε απώλεια των τριχωτών κυττάρων, των αισθητηρίων κυττάρων που μετατρέπουν το μηχανικό σήμα των ηχητικών κυμάτων σε ηλεκτρικά σήματα. Δυστυχώς, η απουσία τριχωτών κυττάρων εμποδίζει την ενίσχυση του ήχου που παρέχεται από τα ακουστικά βαρηκοΐας. Επιπλέον, η έλλειψη τριχωτών κυττάρων και των βασικών νευροτροπικών παραγόντων που εκκρίνουν οδηγούν δευτερογενώς σε θάνατο του σπειροειδούς γαγγλιακού νευρώνα, αποκλείοντας τη χρήση κοχλιακών εμφυτευμάτων καθώς αυτοί οι ωτικοί νευρώνες αποτελούν την πρώτη ακουστική αναμετάδοση προς το κεντρικό νευρικό σύστημα. Επομένως, υπάρχει ανάγκη να αναπτυχθεί θεραπεία με βλαστοκύτταρα για να μπορέσει να αντικατασταθούν τα τριχωτά κύτταρα που λείπουν. Η κατανόηση των μηχανισμών που οδηγούν στο σχηματισμό τους όχι μόνο θα βοηθήσει στην αποκάλυψη της μοριακής βάσης της βαρηκοΐας, αλλά θα δώσει επίσης έναν οδικό χάρτη για την ανακεφαλαίωση της ανάπτυξης τριχοκυττάρων από καλλιεργημένα πολυδύναμα βλαστοκύτταρα.

Το 2015 διενεργήθηκε σε ασθενείς με νευροαισθητήρια βαρηκοΐα, αυτόλογη μεταμόσχευση μεσεγχυματικών κυττάρων του μυελού των οστών ενδοφλεβίως. Οι ασθενείς αυτοί ήταν υπο παρακολούθηση για τρία χρόνια και δεν παρουσίασαν παρενέργειες, παρ'όλα αυτά ούτε στους 6 μήνες αλλά ούτε και στους 12 μήνες δεν υπήρξαν σημεία βελτίωσης στην ακοή. Σχετικά πρόσφατα διενεργήθηκε μια κλινική μελέτη που περιελάμβανε την αυτόλογη μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων ομφαλίου λώρου με ένεση στο όργανο του Corti σε 11 παιδιά με μεταγλωσσική βαρηκοΐα και τα αποτελέσματα αναμένονται ακόμη. (<http://clinicaltrials.gov/>).

Το σπουδαιότερο επίτευγμα που έχει επιτευχθεί μέχρι στιγμής είναι η διαφοροποίηση των πολυδύναμων ανθρώπινων βλαστοκυττάρων σε τριχωτά κύτταρα τα

οποία όμως παρομοιάζουν με αυτά του αιθουσαίου συστήματος και εμφανίζουν συγκεκριμένη μορφολογία στερεοσιλλίων και ηλεκτροφυσιολογία. Με τη τεχνολογία CRISPR/CAS9, το εργαλείο επεξεργασίας γονιδίων (gene editing tool), επιλύθηκε το θέμα αυτό και ιδίως κατόρθωσε να αποκαταστήσει μεταλλάξεις στα γονίδια MYO7 και MYO15 που είχαν συνέπειες στη δομή των στερεοσιλλίων.

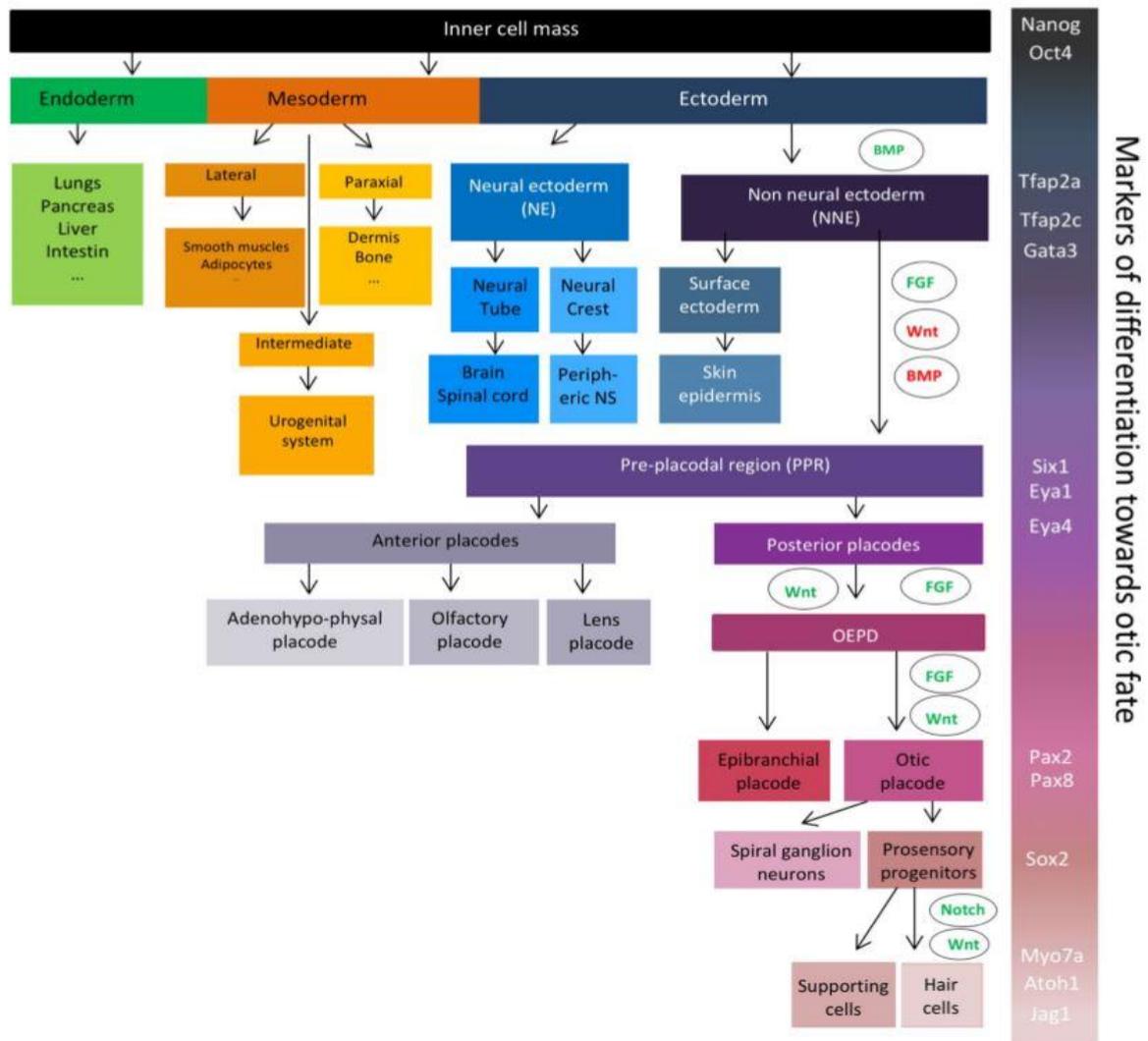
Ωστόσο, θα πρέπει να λυθούν πολλά ζητήματα σχετικά με τη θεραπεία με βλαστοκύτταρα. Το πρώτο θέμα είναι ότι επρόκειται για μια πολύ ακριβή θεραπεία. Το δεύτερο πρόβλημα είναι ότι εξαιτίας του υπαρκτού κινδύνου εκδήλωσης όγκων θα πρέπει να πραγματοποιείται μεταμόσχευση διαφοροποιημένων κυττάρων και όχι αδιαφοροποίητων. Και το τρίτο ζήτημα είναι η μεταμόσχευση των κυττάρων στο όργανο του Corti. Δυστυχώς αυτό δεν είναι ασήμαντο θέμα, προκειμένου ότι η μεσαία κλίμακα είναι τοξική για τα βλαστικά κύτταρα λόγω υψηλής συγκέντρωσης καλίου της ενδολέμφου. Το τελευταίο και επίσης μεγάλης σημασίας πρόβλημα είναι ότι τα κύτταρα αυτά εφόσον θα μεταμοσχευθούν θα πρέπει να είναι ικανά να σχηματίσουν συνάψεις με τους νευρώνες του σπειροειδούς γαγγλίου.

Συμπερασματικά, η θεραπεία με βλαστοκύτταρα πρέπει να αντιμετωπίσει πολλαπλές δυσκολίες και προκλήσεις ώστε να αποτελέσει μία από τις πρώτες και πιο σημαντικές γραμμές θεραπείας της βαρηκοΐας (Czajkowski A, et al, 2019)

8.2 Εμβρυϊκή ανάπτυξη του έσω ους

Στην αρχή της εμβρυϊκής ανάπτυξης των θηλαστικών, το γονιμοποιημένο ωάριο - ο ζυγώτης - υφίσταται μια σειρά από διπλασιασμούς για να σχηματίσει τη βλαστοκύστη, μια δομή που αποτελείται από τον τροφοβλάστη και την εσωτερική κυτταρική μάζα, η οποία θα δημιουργήσει τους εξωεμβρυϊκούς ιστούς και το έμβρυο, αντίστοιχα . Τα πολυδύναμα κύτταρα της εσωτερικής κυτταρικής μάζας θα δημιουργήσουν στη συνέχεια τα τρία βλαστικά στρώματα. Το πρώτο βήμα της ανάπτυξης του έσω ους αποτελείται από το σχηματισμό του μη νευρικού εξωδέρματος (NNE) (Εικόνα 41), ενός τμήματος του πρόσθιου εξωδέρματος. Το εξωδερμικό βλαστικό στρώμα αρχίζει να διαφοροποιείται σε NNE μετά από ενεργοποίηση σηματοδότησης BMP γύρω από την εμβρυϊκή ημέρα 6,5-7,5 (E6.5–7.5) σε ποντίκια (Koehler KR, et al, 2013) και περίπου E17–18 στους ανθρώπους (Koehler KR, et al, 2017). Το NNE χαρακτηρίζεται από την έκφραση διαφορετικών παραγόντων μεταγραφής, συμπεριλαμβανομένων των Tfar2a, Tfar2c, Foxi1 και Gata3. Η διαδοχική αναστολή της BMP και Wnt μονοπατίου μαζί με την ενεργοποίηση της σηματοδότησης FGF

επιτρέπουν το σχηματισμό της προπλακωδικής περιοχής (PPR) εντός του NNE (Koehler KR, et al, 2013), που εκφράζει τους μεταγραφικούς παράγοντες Six1, Six4, Eya1 και Eya4 (Saint-Jeannet JP, Moody SA, 2014) . Το PPR περαιτέρω διαφοροποιείται σε patches που θα δημιουργήσουν τα διαφορετικά κρανιακά αισθητήρια όργανα γύρω από το E8–9 στα ποντίκια και το E22 στον άνθρωπο. Η συνδυασμένη έκφραση των Pax8 και Pax2 καθορίζει την otic epibranchial placode domain (OEPD) (Basch ML, et al, 2016). Η διαφοροποίηση του otic placode από το OEPD διαμεσολαβείται από την σηματοδότηση Wnt που προκαλεί αύξηση της έκφρασης Pax2 (Hidalgo-Sánchez M, et al, 2000).



Εικόνα 41: Διαφορετικά στάδια εμβρυϊκής ανάπτυξης από τη βλαστοκύστη έως τα τριχωτά κύτταρα του έσω ους.

Μεταξύ E10 και E12 σε ποντίκια, τα θετικά στο Sox2 ωτικά προγονικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται σε μια περιοχή που ονομάζεται prosensory domain και θα γίνουν προοδευτικά μεταμιτωτικά σύμφωνα με ένα κύμα κορυφής προς βάση (Kelley MW, 2006).

Λίγο μετά την έξοδο του κυτταρικού κύκλου, τα θετικά στο Sox2 ωτικά προγονικά κύτταρα διαφοροποιούνται είτε σε αισθητήρια τριχωτά κύτταρα είτε σε στηρικτικά κύτταρα σε ένα αντίθετο κύμα βάσης προς κορυφή (Laine H, et al, 2010). Η μοίρα των τριχωτών κυττάρων είναι βαθιά συνδεδεμένη με την έκφραση του μεταγραφικού παράγοντα Atoh1. Πράγματι, το Atoh1 εκφράζεται αρχικά σε nascent τριχωτά κύτταρα και ενεργοποιεί τη δική του μεταγραφή, καθώς και την έκφραση γονιδίων ειδικών για τα τριχωτά κύτταρα όπως το Pou4f3 (Wu DK & Kelley MW, 2012). Επιπλέον, η αναστολή του Atoh1 με τη μεσολάβηση της οδού σηματοδότησης Notch οδηγεί στη διαφοροποίηση των γειτονικών κυττάρων σε στηρικτικά κύτταρα. Τα τριχωτά κύτταρα εκφράζουν συνδέτες Notch - όπως το DELTA-1 ή το JAGGED-2 - που θα ενεργοποιήσουν τους διαμεμβρανικούς Notch υποδοχείς γειτονικών κυττάρων και θα οδηγήσουν στην ανοδική ρύθμιση των μεταγραφικών αναστολέων του Atoh1 όπως τα Hes1 ή Hes5 (Lee S, et al, 2017). Τα πρώτα τριχωτά κύτταρα εμφανίζονται γύρω στο E15.5 σε ποντίκια και γύρω στις εβδομάδες κύησης 10-11 στον άνθρωπο και κλασικά ταυτίζονται με συγκεκριμένους δείκτες όπως η παρβαλβουμίνη, η μυοσίνη 6 (MYO6) ή η μυοσίνη 7a (MYO7A). Τα στηρικτικά κύτταρα μπορούν να αναγνωριστούν μετά από ανοσοχρώση με αντισώματα P27KIP1, HES5 ή SOX2 (White PM, et al, 2006).

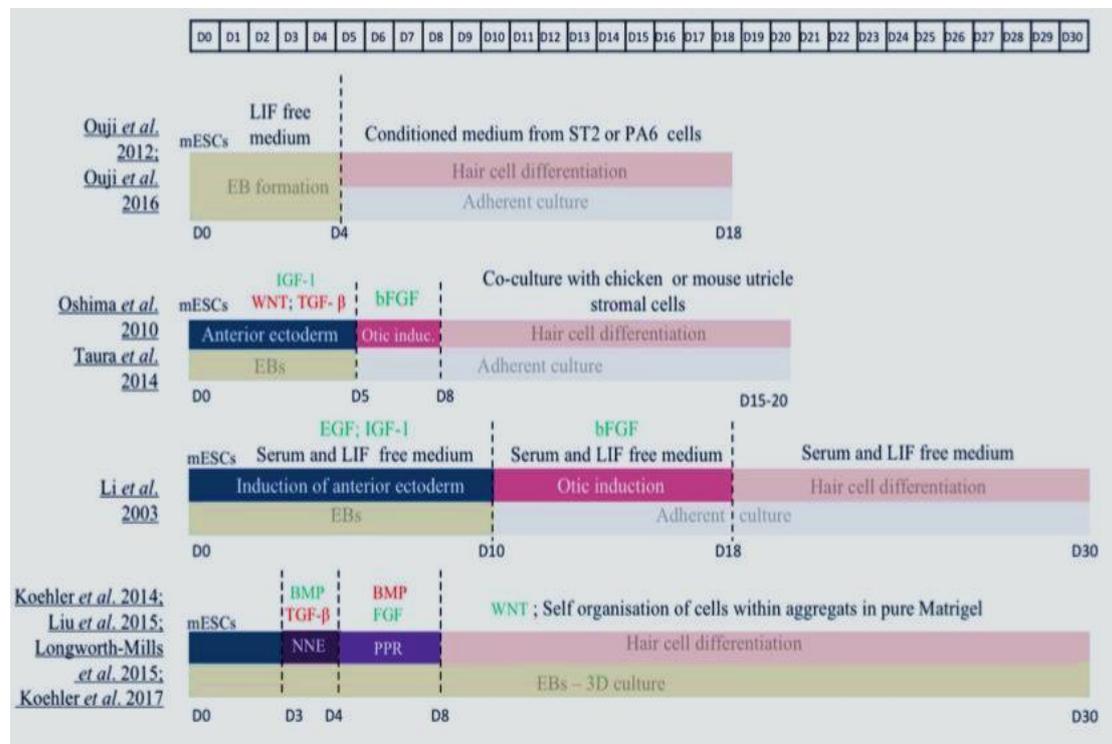
8.3 Εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα ποντικού (mESCs)

Τα εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα ποντικού (mESCs) έχουν καλλιεργηθεί για πρώτη φορά το 1981 (Evans MJ & Kaufman MH, 1981) σε ένα στρώμα τροφοδοσίας εμβρυϊκών ινοβλαστών ποντικού (MEFs) μιτωτικά απενεργοποιημένα παρουσία ορού εμβρύου μόσχου (FCS). Αρκετά χρόνια αργότερα, εμφανίστηκαν καλλιέργειες mESC χωρίς τροφοδοσία μετά την αναγνώριση του ανασταλτικού παράγοντα λευχαιμίας (LIF) ως του κύριου παράγοντα που εκκρίνεται από τους ινοβλάστες (Smith AG, et al, 1988). Αργότερα, η ενεργοποίηση της σηματοδότησης Wnt χρησιμοποιώντας έναν αναστολέα GSK3 έχει αναφερθεί ότι διεγείρει την αυτοανανέωση των mESCs (Bain J, et al, 2007). Επιπλέον, ο συνδυασμός του CHIR99021 (CHIR), ενός εξαιρετικά εκλεκτικού αναστολέα GSK3, με έναν αναστολέα MEK1/2 (PD0325901) διατηρεί την πολυδύναμη και πολλαπλασιαστική κατάσταση των mESCs (Bain J, et al, 2007). Αυτό το αποκαλούμενο μέσο 2i αντικαθιστά αποτελεσματικά το FCS για τη διατήρηση των mESCs στην καλλιέργεια. Έχει αποδειχθεί ότι τα mESC εμφανίζουν σημαντικές μεταγραφικές διαφορές και διαφορές μεθυλίωσης του DNA ανάλογα με το μέσο που χρησιμοποιείται για τη συντήρησή τους (Leitch HG, et al, 2013). Φαίνεται ότι όταν διατηρούνται σε μέσο 2i/LIF, τα mESCs πλησιάζουν τα προεμφυτευτικά εμβρυϊκά κύτταρα

E3.75–E4.5 και είναι τα λεγόμενα παρθένα βλαστοκύτταρα. Όταν τα mESC είναι καλλιεργημένα σε κατάσταση ορού/LIF, παρουσιάζουν μια κατάσταση πολυδύναμης πιο κοντά σε αυτήν των μεταεμφυτευμένων βλαστοκυστεικών κυττάρων, που ονομάζονται επιβλαστικά βλαστοκύτταρα ή EpiSCs (Boroniak T, et al, 2015). Είναι ενδιαφέρον πως είναι δυνατή η εναλλαγή από τη μια κατάσταση στην άλλη αλλάζοντας απλώς το μέσο καλλιέργειας (Martin Gonzalez J, et al, 2016). Έχει αναφερθεί πρόσφατα ότι η καλλιέργεια των mESCs σε μέσο 2i επηρεάζει δραματικά το αναπτυξιακό τους δυναμικό και τη χρωμοσωμική τους σταθερότητα λόγω της μακροχρόνιας αναστολής του MEK1/2. Ωστόσο, φαίνεται ότι αυτό το ζήτημα μπορεί να ξεπεραστεί χρησιμοποιώντας έναν αναστολέα Src αντί για έναν αναστολέα MEK1/2 (Choi J, et al, 2017).

8.4 Διαφοροποίηση των mESC σε τριχωτά κύτταρα

Με τα χρόνια, έχουν αναπτυχθεί πολλά πρωτόκολλα για τη διαφοροποίηση των mESC σε τριχωτά κύτταρα (Εικόνα 42).



Εικόνα 42: Σύγκριση δημοσιευμένων πρωτοκόλλων για τη διαφοροποίηση των mESCs σε τριχωτά κύτταρα.

Για όλα αυτά, εκτελείται ένα αρχικό στάδιο σχηματισμού εμβρυϊκών σωμάτων (EB) πριν από την καλλιέργεια των κυττάρων σε συνθήκες προσκόλλησης για να ενεργοποιηθεί η διαφοροποίηση προς μια εξωδερμική μοίρα, επιβεβαιώνοντας ότι τα EB προάγουν την έκκριση παραγόντων διαφοροποίησης. Μπορούν να προστεθούν αρκετοί παράγοντες για την υποστήριξη της πρόσθιας εξωδερμικής επαγωγής, π.χ. μετασχηματίζοντας αυξητικό παράγοντα βήτα (TGF-β) και αναστολείς Wnt, που είναι γνωστό ότι επάγουν την εξωδερμική μοίρα ή τον αυξητικό παράγοντα 1 που μοιάζει με ινσουλίνη (IGF-1), προάγοντας το σχηματισμό προσθίου εξωδέρματος (Li H, et al, 2003) (Ouji Y, et al, 2017). Η ενεργοποίηση της οδού σηματοδότησης FGF φαίνεται να είναι απαραίτητη για την ωτική επαγωγή καθώς αυξάνει το επίπεδο έκφρασης διαφορετικών ωτικών δεικτών όπως Pax2, Pax8 ή Six1 (Li H, et al, 2003) (Ouji Y, et al, 2017). Η απόσυρση αυξητικών παραγόντων και ορού ήταν επαρκής για την παρατήρηση συγκεκριμένων δεικτών των τριχωτών κυττάρων όπως MYO7A και ESPIN (Li H, et al, 2003).

Η συγκαλλιέργεια με διαφορετικούς τύπους στρωματικών κυττάρων, συμπεριλαμβανομένης της αδρανοποιημένης γραμμής ST2 του μυελού των οστών κοτόπουλου ή του μυελού των οστών ποντικού, βοηθά στην περαιτέρω διαφοροποίηση των ωτικών προγόνων σε πιο ώριμα τριχωτά κύτταρα που φιλοξενούν ηλεκτροφυσιολογικά λειτουργικές τριχωτές δέσμες στην κορυφή τους (Yoshikawa M & Ouji Y, 2016). Για να είμαστε πιο κοντά στην in vivo εμβρυογένεση, εμφανίστηκαν πρόσφατα τρισδιάστατα μοντέλα καλλιέργειας με το πλεονέκτημα να ευνοούν την αυτοοργάνωση των κυττάρων, τον μόνο τρόπο για την απόκτηση ώριμων τύπων κυττάρων in vitro. Σε αυτά τα πρωτόκολλα, με στόχο την αναπαραγωγή όλων των αναπτυξιακών σταδίων που οδηγούν στη διαφοροποίηση του otic placode, τα mESCs καλλιεργούνται σε τρυβλία εξαιρετικά χαμηλής προσκόλλησης για να σχηματίσουν aggregates. Τα EB στη συνέχεια εκτίθενται σε αναστολέα TGF-β (SB-431542) και BMP4 για μια σύντομη περίοδο για να προκαλέσουν μια μοίρα NNE. Τα κύτταρα υποβάλλονται σε επεξεργασία με αναστολέα BMP (LDN-193189) για να δημιουργήσουν κύτταρα PPR και με FGF2 για να κατευθυνθούν προς το στάδιο OEPD. Αυτό το πρωτόκολλο διαφοροποίησης συντομεύει σημαντικά τη διαδικασία δημιουργίας κυττάρων OEPD, καθώς λαμβάνονται μετά από μόνο 8 ημέρες καλλιέργειας. Εκείνη τη στιγμή, τα aggregates (συσσωματώματα;) καλλιεργούνται σε ένα μέσο ωρίμανσης που περιέχει έναν ενεργοποιητή Wnt (CHIR99021) και τα κύτταρα συνεχίζουν την αυτοοργάνωσή τους σε πολύπλοκες δομές. Μετά από 12 ημέρες ωρίμανσης, τα συσσωματώματα παρουσιάζουν οργανοειδή του έσω ους που περιέχουν μεγάλο αριθμό μηχανοευαίσθητων τριχωτών κυττάρων (περίπου 1500 ανά σύνολο) αλλά και κυττάρων που

εκφράζουν υποστηρικτικούς κυτταρικούς δείκτες (Koehler KR, et al, 2013) (Longworth-Mills E, et al, 2016) (Koehler KR & Hashino E., 2014) .

8.5 Ανθρώπινα μοντέλα

Τα μοντέλα ποντικών είναι ισχυρά ερευνητικά εργαλεία για τη μελέτη αναπτυξιακών μηχανισμών καθώς και παθολογιών. Ωστόσο, υπάρχουν πολλές θεμελιώδεις διαφορές μεταξύ ποντικών και ανθρώπου. Λαμβάνοντας υπόψη την ανάπτυξη του έσω ους, ο κοχλίας του ποντικού είναι ακόμα ανώριμος κατά τη γέννηση, ενώ ο ανθρώπινος κοχλίας είναι πλήρως λειτουργικός την 20^η εμβρυϊκή εβδομάδα. Επιπλέον, πολλά υποσχόμενα φάρμακα απέτυχαν να μεταφραστούν στην κλινική κυρίως λόγω μεγάλων αποκλίσεων μεταξύ του ενδοκυτταρικού μηχανισμού ποντικού και ανθρώπου. Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι οι γενετικές, μοριακές, ανοσολογικές και ανατομικές διαφορές μεταξύ ανθρώπων και τρωκτικών εμποδίζουν την ικανότητα αποτελεσματικής μίμησης της νόσου και πρόβλεψης της τοξικότητας (Uhl EW & Warner NJ, 2015). Επομένως, τόσο τα ανθρώπινα εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα (hESCs) όσο και τα πολυδύναμα βλαστοκύτταρα που προκαλούνται από τον άνθρωπο (hiPSCs) αποτελούν μια μοναδική ευκαιρία για τη δημιουργία μοντέλων ειδικά για τον άνθρωπο. Τα ανθρώπινα εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα (hESCs) προήλθαν για πρώτη φορά το 1998 από τον James Thomson και τους συνεργάτες του από ανθρώπινες βλαστοκύστες (Thomson JA, et al, 1998). Αυτά τα hESC μοιράζονται κοινά χαρακτηριστικά με τα mESC, όπως η ικανότητά τους να πολλαπλασιάζονται επ' αόριστον και το πολυδύναμο καθεστώς τους. Ωστόσο, υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ της πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης ποντικού και ανθρώπου, ειδικά όσον αφορά τις εξωεμβρυϊκές δομές, και υποδηλώνουν ότι θα μπορούσαν επίσης να υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των hESCs και των mESCs. Ενώ και τα δύο ES κύτταρα μπορούν να διατηρηθούν σε αδιαφοροποίητη κατάσταση στα τροφοδοτικά κύτταρα MEF, οι καλλιέργειες χωρίς τροφοδοσία συμπληρωμένες με LIF δεν είναι κατάλληλες για τη διατήρηση της πολυδυναμίας των hESCs (Thomson JA, et al, 2007), γεγονός που υποδηλώνει ότι άλλοι παράγοντες διαδραματίζουν ρόλο στη διασφάλιση της ταυτότητας των βλαστοκυττάρων τους . Η αδυναμία διατήρησης των hESCs σε μέσο 2i ενισχύει αυτή την υπόθεση.

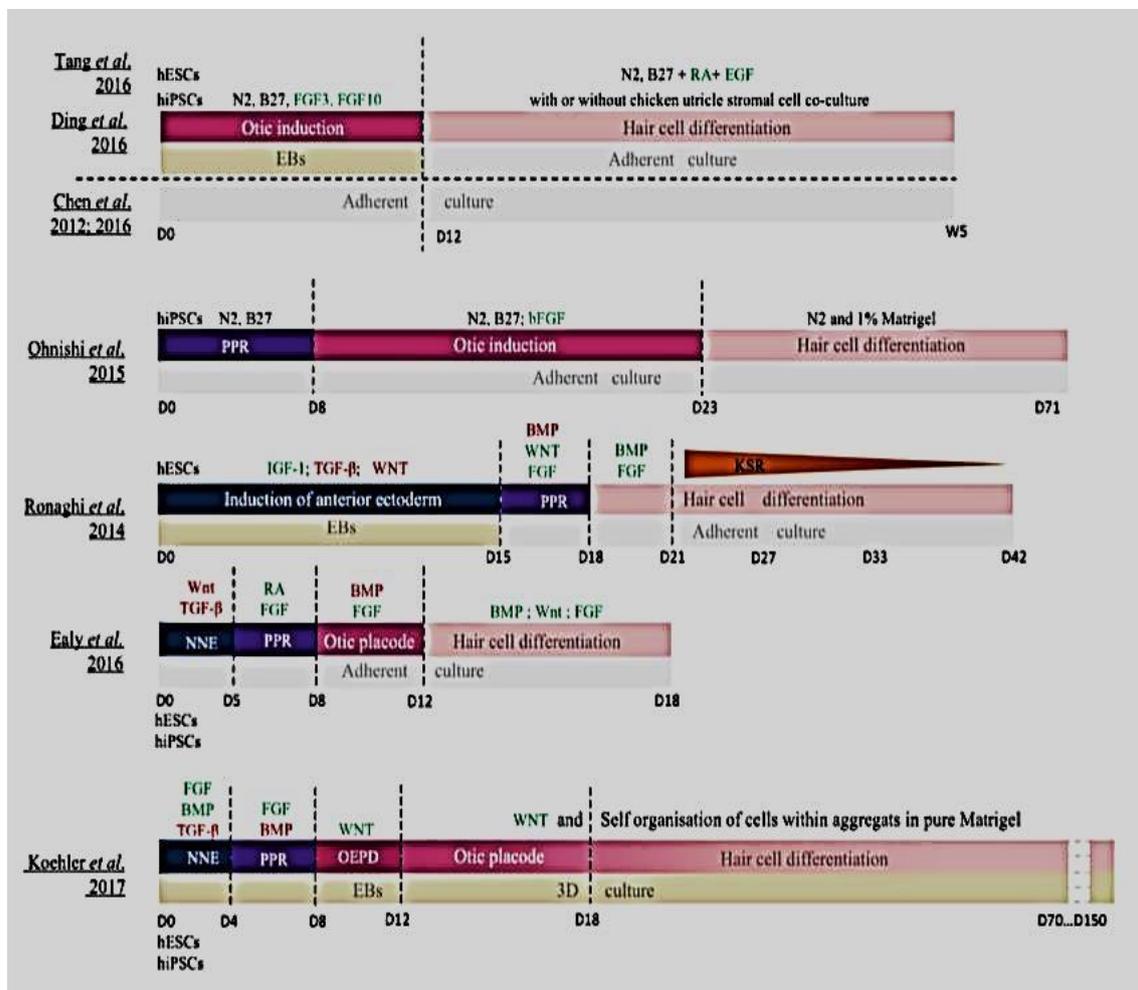
8.6 Επαγόμενα πολυδύναμα βλαστοκύτταρα

Παρόλο που η εργασία με ESCs ήταν ένα σημαντικό βήμα προς τα εμπρός στη μοντελοποίηση ασθενειών και ένα πολλά υποσχόμενο εργαλείο για την εύρεση νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων, οι ηθικοί προβληματισμοί γύρω από τη χρήση των ESCs αλλά και η μη αυτόλογη κατάστασή τους περιορίζουν τις δυνατότητές τους για κλινικές εφαρμογές. Οι Takahashi και Yamanaka ξεπέρασαν αυτό το πρόβλημα το 2006 και το 2007 με τη μεταγωγή ινοβλαστών ποντικού ή ανθρώπου με τέσσερις βασικούς μεταγραφικούς παράγοντες, C-MYC, KLF4, SOX2 και OCT3/4, προκαλώντας τον επιτυχή επαναπρογραμματισμό τους. Αυτή η διαδικασία οδήγησε σε επαγόμενα πολυδύναμα βλαστοκύτταρα (iPSCs) που έχουν αυτοαναγεννητικές και πολυδυναμικές ιδιότητες σε σύγκριση με τα ESCs (Takahashi K, et al, 2007). Ενώ το SOX2 και το OCT3/4 δρουν άμεσα για να διατηρήσουν την πολυδυναμικότητα (Loh Y-H, et al, 2006), ο ρόλος των δύο ογκοσχετιζόμενων παραγόντων C-MYC και KLF4 είναι λιγότερο σαφές. Φαίνεται ότι το C-MYC μπορεί να επιτρέψει τη δέσμευση των OCT3/4 και SOX2 στα γονίδια-στόχους τους μέσω της ακετυλίωσης ιστόνης (Fernandez PC, et al, 2003), ενώ το KLF4 μπορεί να μειώσει την απόπτωση που σχετίζεται με την ενεργοποίηση του C-MYC (Takahashi K, et al, 2007). Ωστόσο, εκτός από τη χρήση αυτών των δύο παραγόντων που σχετίζονται με όγκους, αυτή η τεχνική επαναπρογραμματισμού περιλαμβάνει ρετροϊκούς φορείς που είναι ενσωματωμένοι στο γονιδίωμα του ξενιστή, αυξάνοντας τον κίνδυνο μεταλλαξογένεσης και καρκίνου και περιορίζοντας τις δυνατότητές τους για κλινικές εφαρμογές (Peng T, et al, 2014). Ως εκ τούτου, η εύρεση μη ενσωματωμένων ασφαλέστερων επιλογών για τον επαναπρογραμματισμό των κυττάρων έγινε απαραίτητη και γρήγορα εμφανίστηκαν αρκετές μέθοδοι για τη διαμόλυνση κυττάρων με τους 4 μεταγραφικούς παράγοντες, όπως οι μη ενσωματωμένοι ιικοί φορείς Sendai (Fusaki N, et al, 2009), οι ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες (Kim D, et al, 2009) ή τα συνθετικά τροποποιημένα mRNA (Warren L, et al, 2010). Τα ESC ποντικού αποκτώνται και διατηρούνται εύκολα σε καλλιέργεια. Επομένως, το πλεονέκτημα της εργασίας με πολυδύναμα βλαστοκύτταρα που προκαλούνται από ποντίκια (miPSCs) αντί για mESCs για διαφοροποίηση σε τριχωτά κύτταρα δεν είναι κρίσιμο, εξηγώντας γιατί έχουν γίνει τόσο λίγα με αυτά τα κύτταρα.

8.7 Διαφοροποίηση των hSC σε τριχωτά κύτταρα

Δύο διαφορετικές θεωρίες έχουν αναπτυχθεί για τη δημιουργία τριχωτών κυττάρων από ανθρώπινα κύτταρα ES ή iPS (και τα δύο ονομάζονται hSCs). Ενώ η μία μέθοδος βασίζεται στην άμεση επαγωγή ωτικών προγόνων από hSC, η άλλη περιλαμβάνει ενδιάμεσα στάδια διαφοροποίησης NNE και PPR (Εικόνα 43). Η επαγωγή ωτικών προγόνων απευθείας από τα hSCs έχει επιτευχθεί με την ενεργοποίηση της οδού σηματοδότησης FGF, δημιουργώντας αξιόπιστα δύο είδη ωτικών προγόνων: ωτικούς νευρικούς προγόνους (ONPs) και ωτικούς επιθηλιακούς προγόνους (OEPs) (Chen W, et al, 2012) (Ding J, et al, 2016). Ο εμπλουτισμός των OEP πραγματοποιήθηκε με διαδοχική διάσπαση και συντήρηση σε πολλαπλασιαστικό μέσο. Στη συνέχεια, οι OEP προέκυψαν σε κύτταρα που εκφράζουν συγκεκριμένους δείκτες τριχωτών κυττάρων, όπως ATOH1, BRN3C και/ή MYO7A μετά από 2-4 εβδομάδες έκθεση σε all-trans ρετινοϊκό οξύ (RA) και επιδερμικό αυξητικό παράγοντα (EGF), δύο παράγοντες που είχαν προηγουμένως αποδειχθεί ότι προάγουν την διαφοροποίηση σε τριχωτά κύτταρα στον κοχλία των θηλαστικών. Ωστόσο, αυτά τα διαφοροποιημένα κύτταρα απέτυχαν να επιδείξουν στερεοκροσσούς στην κορυφαία τους επιφάνεια (Chen W, et al, 2012) (Ding J, et al, 2016), υποδεικνύοντας ότι αυτοί οι παράγοντες δεν ήταν επαρκείς για να οδηγήσουν το πλήρες πρόγραμμα ωρίμανσης των τριχωτών κυττάρων. Ωστόσο, ηλεκτροφυσιολογικά λειτουργικά κύτταρα που μοιάζουν με τριχωτά κύτταρα προήλθαν από OEPs όταν συγκαλλιεργήθηκαν με στρωματικά κύτταρα μήτρας κοτόπουλου συμπληρωμένα ή όχι με θεραπεία RA και EGF (Ding J, et al, 2016) (Tang Z-H, et al, 2016) (Chen J-R, et al, 2016), αποδεικνύοντας ότι, όπως για τα κύτταρα mES, τα στρωματικά κύτταρα μήτρας κοτόπουλου παρέχουν παράγοντες που απαιτούνται για την ανάπτυξη των ανθρώπινων τριχωτών κυττάρων. Η προσθήκη ενός σταδίου επαγωγής PPR πριν από το στάδιο ωτικής επαγωγής οδήγησε επίσης σε κύτταρα που μοιάζουν με τριχωτά κύτταρα (Ohnishi H, et al, 2015). Δυστυχώς, η αποτελεσματικότητα αυτών των πρωτοκόλλων παρέμεινε πολύ χαμηλή. Πρόσφατα, αναπτύχθηκαν πιο πολύπλοκα πρωτόκολλα που ξεκινούν με ένα βήμα πρόσθιας επαγωγής NNE για την αναπαραγωγή/προσομοίωση πιο επαρκώς των φυσιολογικών σταδίων εμβρυϊκής ανάπτυξης. Όπως αποδείχθηκε για το mESC, ένα μέσο που περιέχει αναστολείς της οδού TGF- β και WNT επιτρέπει τη δημιουργία NNE από hESCs (Ealy M, et al, 2016) (Ronaghi M, et al, 2014), αλλά η αντικατάσταση του αναστολέα WNT από ενεργοποιητές των οδών FGF και BMP φαίνεται ακόμη πιο αποτελεσματική (Koehler KR, et al, 2017). Στη συνέχεια, η ενεργοποίηση της οδού FGF είναι απαραίτητη για την πρόκληση της μοίρας της PPR (Koehler KR, et al, 2017) (Ealy M, et al, 2016) (Ronaghi M, et

al, 2014) αλλά οι υψηλές αποδόσεις των κυττάρων PPR απαιτούν είτε RA (Ealy M, et al, 2016) είτε αναστολή της οδού BMP (Koehler KR, et al, 2017). Για την πρόοδο καθ' όλη τη διάρκεια της φυσιολογικής ανάπτυξης, είναι απαραίτητη η παροδική ενεργοποίηση της σηματοδότησης Wnt για τη λήψη otic placode precursors. Πράγματι, ξεκινώντας από τον ικανό προπλακωδικό ιστό, το ενεργοποιημένο μονοπάτι Wnt προάγει τη δημιουργία otic placode ιστού σε βάρος της επιδερμίδας σε εμβρυικά ποντίκια (Ohgama T, et al, 2006). Τέλος, η επαγωγή προς τα τριχωτά κύτταρα μπορεί να οδηγηθεί ενεργά με την καλλιέργεια otic placode precursors σε 3D (Koehler KR, et al, 2017) ενώ η ενεργοποίηση της οδού BMP και FGF απέτυχε να πυροδοτήσει αποτελεσματικά την πλήρη ωρίμανση (Ronaghi M, et al, 2014) ακόμη και σε συνδυασμό με την ενεργοποίηση Wnt (Ealy M, et al, 2016).



Εικόνα 43: Σύγκριση δημοσιευμένων πρωτοκόλλων διαφοροποίησης ανθρώπινων κυττάρων ES και iPS σε κύτταρα που μοιάζουν με τριχωτά κύτταρα.

Η καλλιέργεια κυττάρων σε 3D επέτρεψε την έκκριση απροσδιόριστων παραγόντων που ευνοούν τη διαδικασία διαφοροποίησης αλλά και την αυτοοργάνωση των κυττάρων,

δημιουργώντας πολύπλοκα κυστίδια που περιέχουν κύτταρα που μοιάζουν με τριχωτά κύτταρα, τα οποία φιλοξενούν κορυφαίες δέσμες κινικιλίων και στερεοκιλίων,, καθώς και νευρώνες που εκφράζουν πρωτεΐνες συναπτικής ταινίας ειδικές των αισθητηρίων οργάνων των θηλαστικών. Ωστόσο, τα προερχόμενα τριχωτά κύτταρα εμφάνισαν ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες τυπικές των αιθουσαίων τριχωτών κυττάρων σύμφωνα με την αιθουσαία μορφολογία των δεσμίδων στερεοκιλίων τους, υποδηλώνοντας ότι είναι απαραίτητες πρόσθετες ρυθμίσεις σηματοδότησης για τη λήψη κοχλιακών τριχωτών κυττάρων. Συνολικά, αυτά τα δεδομένα αποδεικνύουν πόσο λεπτή είναι η διαδικασία διαφοροποίησης και τη θεμελιώδη σημασία της βαθιάς κατανόησης των μοριακών μηχανισμών που ρυθμίζουν τη φυσιολογική ανάπτυξη του έσω ους στον άνθρωπο. Πράγματι, η τροποποίηση των μονοπατιών σηματοδότησης σε λάθος χρονικό σημείο θα μπορούσε να μειώσει δραματικά την αποτελεσματικότητα της διαφοροποίησης σε κύτταρα που μοιάζουν με τριχωτά κύτταρα (Ronaghi M, et al, 2014) . Επιπλέον, η ανάλυση ενός κυττάρου σε όλη τη διαδικασία της διαφοροποίησης της μονοστοιβάδας hSC σε κύτταρα οπίσθιου placode αποκάλυψε κρίσιμες διαφορές μεταξύ των κυττάρων hESCs και hiPSCs (Ealy M, et al, 2016) και ακόμη και μεταξύ δύο διαφορετικών γραμμών iPS, υποδεικνύοντας ότι οι συνθήκες καλλιέργειας θα πρέπει να προσαρμοστούν σε κάθε κυτταρική σειρά για να προωθηθεί η ωτική γενεαλογική διαφοροποίηση σε κύτταρα που μοιάζουν με τριχωτά κύτταρα.

8.8 Δυνατότητες και περιορισμοί των θεραπειών με βλαστοκύτταρα

Οι θεραπείες υποκατάστασης που βασίζονται σε βλαστοκύτταρα χρησιμοποιούνται με επιτυχία για περισσότερα από 20 χρόνια. Πράγματι, τα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα (MSC) χρησιμοποιήθηκαν για πρώτη φορά το 1995 για την ανάκτηση του μυελού των οστών μετά τη θεραπεία του καρκίνου (Lazarus HM, et al, 1995). Επιπλέον, έχουν πραγματοποιηθεί περισσότερες από 2500 κλινικές δοκιμές με βλαστοκύτταρα και 644 συνεχίζονται ακόμη (<https://clinicaltrials.gov/>), καθιστώντας ελκυστικά για τη θεραπεία πολλών ασθενειών, συμπεριλαμβανομένης της κώφωσης. Το 2015, πραγματοποιήθηκε μια κλινική δοκιμή για να ελεγχθεί η αποτελεσματικότητα της αυτόλογης μεταμόσχευσης MSC που προέρχεται από μυελό των οστών σε ασθενείς με νευροαισθητήρια απώλεια ακοής (Lee HS, et al, 2018). Τα κύτταρα εγχύθηκαν ενδοφλεβίως σε δύο ασθενείς χωρίς παρενέργειες που αναφέρθηκαν 3 χρόνια μετά την ένεση. Δυστυχώς, δεν υπήρξε βελτίωση της ακοής 1, 6 ή 12 μήνες αργότερα. Πιο πρόσφατα, ξεκίνησε η έγχυση αυτόλογων

βλαστοκυττάρων ομφάλιου λώρου για τη θεραπεία της επίκτητης απώλειας ακοής σε 11 παιδιά. Η ακοή, αλλά και η ανάπτυξη λόγου, καταγράφονται για 1 έτος μετά τη μεταμόσχευση (<https://clinicaltrials.gov/>). Αυτές οι κλινικές δοκιμές αντιπροσωπεύουν το σημείο εκκίνησης προς τη θεραπεία με βλαστοκύτταρα για την απώλεια ακοής. Τα τελευταία 15 χρόνια, έχει πραγματοποιηθεί εντυπωσιακή πρόοδος στον τομέα της ωτικής διαφοροποίησης τόσο από SC ποντικού όσο και από ανθρώπους. Πολυάριθμες μελέτες κατόρθωσαν να αποκτήσουν λειτουργικά κύτταρα που μοιάζουν με τριχωτά κύτταρα, ακόμα κι αν η αποτελεσματικότητα διαφοροποίησης παραμένει χαμηλή. Ωστόσο, αυτά τα κύτταρα που μοιάζουν με τριχωτά κύτταρα παρουσιάζουν αιθουσαίο φαινότυπο, που χαρακτηρίζεται από μια χαρακτηριστική δέσμη τριχών στην επιφάνειά τους και μια τυπική ηλεκτροφυσιολογική απόκριση (Koehler KR, et al, 2013) (Koehler KR, et al, 2017) (Longworth-Mills E, et al, 2016) (Koehler KR & Hashino E., 2014) (Nie J, et al, 2017), γεγονός που υποδηλώνει ότι πρέπει να γίνουν περισσότερες έρευνες για να αποκαλυφθούν οι παράγοντες που εμπλέκονται στη διαφοροποίηση των κοχλιακών τριχωτών κυττάρων. Εντούτοις, η ικανότητα λήψης κυττάρων που μοιάζουν με τριχωτά κύτταρα από SC σε συνδυασμό με το πιο πρόσφατο εργαλείο επεξεργασίας γονιδίων—την τεχνολογία CRISPR/Cas9—είναι ένα νέο πολλά υποσχόμενο βήμα για τη θεραπεία της ανθρώπινης κληρονομικής βαρηκοΐας (Tang Z-H, et al, 2016) (Chen J-R, et al, 2016). Πράγματι, το σύστημα CRISPR/CAS9 χρησιμοποιήθηκε με επιτυχία για τη διόρθωση των μεταλλάξεων που σχετίζονται με την βαρηκοΐα στα hiPSC. Τα κύτταρα που μοιάζουν με τριχωτά κύτταρα που προέρχονται από βλαστοκύτταρα και παρουσιάζουν μετάλλαξη στο γονίδιο MYO7 ή MYO15 εμφάνισαν ελαττώματα σε δέσμες στερεοκυλίων. Η διόρθωση της γονιδιακής μετάλλαξης χρησιμοποιώντας την τεχνολογία CRISPR/ CAS9 αποκατέστησε τη μορφολογία των δεσμίδων τριχών και τη λειτουργικότητα των προερχόμενων τριχωτών κυττάρων (Tang Z-H, et al, 2016) (Chen J-R, et al, 2016). Πολλά ζητήματα πρέπει να αντιμετωπιστούν πριν από τη δοκιμή της αποτελεσματικότητας της μεταμόσχευσης κυττάρων που μοιάζουν με ανθρώπινα τριχωτά κύτταρα. Πρώτον, χρειαζόμαστε έναν ομοιογενή πληθυσμό όπως τα τριχωτά κύτταρα για να αποφευχθεί η μεταμόσχευση μη διαφοροποιημένων κυττάρων και ο πιθανός σχηματισμός όγκου (Lee AS, et al, 2013). Δεύτερον, τα μοσχευμένα κύτταρα πρέπει να μπορούν να ενσωματωθούν στο όργανο του Corti μετά την έγχυσή τους. Αυτό δεν είναι ένα ασήμαντο πρόβλημα, καθώς το διαμέρισμα της κυτταρικής έγχυσης, το μέσο της κλιμάκωσης, είναι γεμάτο με ενδολέμφο, ένα μοναδικό διαμέρισμα που περιέχει μια ιδιαίτερα υψηλή συγκέντρωση καλίου που μπορεί να είναι τοξική για τα κύτταρα που έχουν εγχυθεί (Kürşat Gökcan M, et al, 2016). Επιπλέον, εάν τα κύτταρα επιβιώσουν, πρέπει να

φτάσουν στο κατεστραμμένο τμήμα του αισθητηριακού επιθηλίου και να ενσωματωθούν σωστά σε αυτό. Τέλος, τα μοσχευμένα κύτταρα θα πρέπει επίσης να δημιουργήσουν λειτουργικές συναπτικές συνδέσεις με σπειροειδείς γαγγλιακούς νευρώνες. Πολλές παγίδες πρέπει να ξεπεραστούν πριν χρησιμοποιηθούν τα hiPSCs ως θεραπεία για την απώλεια ακοής. Η εμφάνιση των hiPSCs προσέφερε μια ανεκτίμητη απάντηση στις ηθικές εκτιμήσεις της χρήσης ES κυττάρων και στην ανοσο-ασυμβατότητα των μη αυτόλογων μεταμοσχεύσεων (Pauley S, et al, 2008). Δυστυχώς, υπάρχει σημαντική διακύμανση μεταξύ των γραμμών hiPSC (Ortmann D, et al, 2017) και κατά συνέπεια η ανάπτυξη γραμμών iPSC για κάθε ασθενή είναι επί του παρόντος πολύ δαπανηρή και χρονοβόρα για να είναι κατανοητή (Pauley S, et al, 2008). Ωστόσο, τα ανθρώπινα μοντέλα in vitro είναι ένα ουσιαστικό εργαλείο για την ανακάλυψη νέων φαρμάκων. Πράγματι, πολλές κλινικές δοκιμές απέτυχαν λόγω διαφορών μεταξύ του μεταβολισμού του ανθρώπου και του ποντικού. Επομένως, οι καλλιέργειες που προέρχονται από ανθρώπινα βλαστοκύτταρα αντιπροσωπεύουν μια ενδιαφέρουσα εναλλακτική λύση στα ζωικά μοντέλα. Συνοψίζοντας, η θεραπεία με βλαστοκύτταρα έχει ακόμη πολλές προκλήσεις για την αντιμετώπιση πριν από την εφαρμογή της για την αποκατάσταση της ακοής. Ωστόσο, αυτό το πεδίο έχει προχωρήσει γρήγορα την τελευταία δεκαετία και υπόσχεται να κάνει περαιτέρω σημαντικά βήματα τα επόμενα χρόνια, παραμένοντας μια φιλόδοξη αλλά σχετική γραμμή έρευνας για τη θεραπεία της απώλειας ακοής.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η περιγραφή των γονιδίων που προκαλούν συγγενή βαρηκοΐα. Η συγγενής βαρηκοΐα μπορεί να οφείλεται είτε σε περιβαλλοντικούς είτε σε γενετικούς παράγοντες. Η πτυχιακή μελέτη αυτή επικεντρώνεται πιο πολύ στους γενετικούς παράγοντες, οι οποίοι με την πάροδο του χρόνου και τη βελτίωση των συνθηκών διαβίωσης, κυρίως στις ανεπτυγμένες χώρες, κατέχουν όλο και μεγαλύτερα ποσοστά στην εκδήλωση της συγγενούς βαρηκοΐας. Τα γενετικά αίτια της απώλειας ακοής υπολογίζεται ότι αφορούν το 68% των περιπτώσεων βαρηκοΐας στη γέννηση και το 55% των περιπτώσεων βαρηκοΐας στα πρώτα τέσσερα έτη. Η βαρηκοΐα γενετικού τύπου διαχωρίζεται σε συνδρομικές μορφές, στις οποίες η απώλεια ακοής συνοδεύεται από τουλάχιστον ένα κλινικό σύμπτωμα και σε μη συνδρομικές μορφές. Οι συνδρομικές μορφές απαντώνται στο 30% της προγλωσσικής βαρηκοΐας. Από τα αρκετές εκατοντάδες σύνδρομα μόνο σε 30 από αυτά έχει βρεθεί η γενετική βλάβη που τα προκαλεί. Στη μη συνδρομική, προγλωσσική βαρηκοΐα, η αυτοσωματική υπολειπόμενη κληρονομικότητα είναι η πιο συχνή (80%), ακολουθεί η αυτοσωματική επικρατής (20%), ενώ η φυλοσύνδετη (1%) και η μιτοχονδριακή (<1%) βαρηκοΐα αποτελούν σπανιότερες μορφές.

Η απώλεια ακοής μπορεί να μην είναι γενετικής αιτιολογίας και να οφείλεται σε διάφορους παράγοντες όπως είναι: οι περιγεννητικές λοιμώξεις, τα ωτοτοξικά φάρμακα, τραύματα, κλπ. Επίσης, πολλές περιπτώσεις βαρηκοΐας είναι πολυπαραγοντικές και περιλαμβάνουν μία συνεργασία μεταλλαγών σε ένα ή περισσότερα γονίδια και εξωγενών παραγόντων. Ο βαθμός της απώλειας ακοής μπορεί να εκτείνεται από ήπια βαρηκοΐα έως και κώφωση ενώ η βλάβη στην ακοή μπορεί να περιλαμβάνει όλες τις συχνότητες.

Τα αυτοσωμικά υπολειπόμενα γονίδια είναι το 78% των γονιδίων που ευθύνονται για τη μη συνδρομική βαρηκοΐα, το 50% εκ των οποίων αποδίδονται σε μεταλλάξεις του γενετικού τόπου DFNB1 και συγκεκριμένα περιλαμβάνονται τα γονίδια connexin 26 (GJB2) και connexin 30 (GJB6). Η μετάλλαξη 35delG του γονιδίου της κονεξίνης 26 εκπροσωπεί περισσότερο από 90% των μεταλλάξεων της πάθησης με συχνότητα φορέων στον ελληνικό πληθυσμό 3.5%-4%, σχεδόν ίδιο ποσοστό με τη συχνότητα φορέων κυστικής ίνωσης και β θαλασσαιμίας. Επίσης, ο συνδυασμός ύπαρξη ετερόζυγων μεταλλάξεων του GJB2 και ετερόζυγων ελλειμάτων του γονιδίου GJB6 cx30 μεγέθους 309 kb καταλήγουν σε αντίστοιχη εμφάνιση της νόσου.

Το μιτοχόνδριο έχει το δικό του DNA που κωδικοποιεί για συγκεκριμένους παράγοντες που είναι απαραίτητοι για τη μιτοχονδριακή αναπνευστική αλυσίδα και την πρωτεϊνοσύνθεση. Αποκλειστικά και μόνο μέσω της μητρικής γενεαλογικής γραμμής κληρονομείται το μιτοχονδριακό DNA. Στη βάση δεδομένων του ανθρώπινου μιτοχονδριακού γονιδιώματος MITOMAP συλλέγονται οι μιτοχονδριακές μεταλλάξεις. Οι μεταλλάξεις του μιτοχονδριακού DNA μπορεί να περιλαμβάνουν είτε μικρές αλλαγές λίγων βάσεων από τις οποίες η πλειοψηφία είναι σημειακές μεταλλάξεις, είτε μεγάλες ανακατατάξεις. Οι περισσότερες ελλείψεις, διπλασιασμοί, αναστροφές ή άλλες σύνθετες ανακατατάξεις περιλαμβάνουν αρκετά μιτοχονδριακά γονίδια λόγω του ότι τα μιτοχονδριακά γονίδια βρίσκονται πολύ κοντά μεταξύ τους. Οι μεγάλες ελλείψεις γενικά αφαιρούν τουλάχιστον ένα tRNA γονίδιο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να προκληθούν βλάβες στη μετάφραση και δυσλειτουργία σε πολλά σημεία της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης και συνεπώς στη διαδικασία παραγωγής ενέργειας. Αξίζει να σημειωθεί ότι συγκεκριμένες μεταλλάξεις στα tRNA γονίδια συχνά προκαλούν μη συνδρομική βαρηκοΐα, αφήνοντας τα άλλα όργανα ανέπαφα. Το γεγονός αυτό αποδεικνύει ότι ο συσχετισμός γονοτύπου-φαινοτύπου στα μιτοχονδριακά νοσήματα είναι περιορισμένος. Οι μεταλλάξεις του μιτοχονδριακού DNA έχουν επίδραση στη παραγωγή ενέργειας στο κύτταρο με τη μορφή ATP. Πολλές από αυτές αποτελούν αναμφίβολα παράγοντα που συμβάλλει στη νευροαισθητήρια συνδρομική και μη συνδρομική βαρηκοΐα. Τα «θερμά σημεία» για μεταλλάξεις βαρηκοΐας είναι το γονίδιο MTRNR1 που κωδικοποιεί το 12S rRNA, το γονίδιο MTTL1 που κωδικοποιεί το tRNA για το Leu(UUR) και το γονίδιο MTTS1 που κωδικοποιεί το tRNA για το Ser(UCN).

Τουλάχιστον το 5% της προγλωσσικής, μη συνδρομικής απώλειας ακοής, στους Καυκάσιους πληθυσμούς, οφείλεται σε γνωστές μιτοχονδριακές μεταλλάξεις, εκπροσωπώντας έτσι την πιο συχνή αιτία βαρηκοΐας μετά τη μεταλλαγή 35delG του πυρηνικού γονιδίου GJB2 που κωδικοποιεί για την πρωτεΐνη συνδετίνη 26. Η συχνότητα αυτή αναμένεται να είναι ακόμα μεγαλύτερη στους Ασιατικούς πληθυσμούς. Πάντως δεν είναι ξεκάθαρο ποιο ποσοστό της μεταγλωσσικής απώλειας ακοής οφείλεται σε μιτοχονδριακές μεταλλάξεις που μπορεί να είναι επίκτητες (σωματικές) ή δομικές.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Με το συγκεκριμένο ποσοστό των μεταλλάξεων στον ελληνικό πληθυσμό προτείνεται η υλοποίηση προγεννητικού ελέγχου για τη μετάλλαξη 35delG της κονεξίνης 26, για τη μετάλλαξη της κονεξίνης 30, εφόσον η μετάλλαξη της κονεξίνης 30 παίζει ρυθμιστικό ρόλο στην εμφάνιση της βαρηκοΐας έστω και σε ετεροζύγο γονότυπο

καθώς και των μιτοχονδριακών μεταλλάξεων όπως η C1494T και η A1555G, εξαιτίας του γεγονός ότι κληρονομούνται από τη μητέρα. Η γονιδιακή θεραπεία και η θεραπεία με βλαστοκύτταρα διατρέχουν ακόμη σε πειραματικό στάδιο με πολλά υποσχόμενα επιτεύγματα σε πειραματόζωα αλλά όχι ακόμη σε ανθρώπους.

ABSTRACT

The purpose of this dissertation is to describe the genes that cause congenital hearing loss. Congenital hearing loss can be due to either environmental or genetic factors. This dissertation focuses on genetic factors, which with the passage of time and the improvement of living conditions, especially in developed countries, occupy more and more percentages in the occurrence of congenital hearing loss. The genetic causes of hearing loss are estimated to be 68% of cases of hearing loss at birth and 55% of cases of hearing loss at the age of four. Genetic hearing loss is divided into syndromic forms, in which hearing loss is accompanied by at least one clinical symptom and into non-syndromic forms. The syndromic forms are found in 30% of prelingual hearing loss, while out of the several hundred syndromes, only 30 of them have been found to have the genetic damage that causes them. In non-syndromic, prelingual hearing loss, autosomal recessive heredity is the most common (80%), followed by autosomal dominant (20%), while sex-linked (1%) and mitochondrial (<1%) hearing loss are rarer forms.

Hearing loss can also be nongenetic in origin, induced by factors such as perinatal infections, ototoxic drugs, traumas etc. However, many cases are multifactorial, involving a collaboration of exogenous factors and mutations in single genes or several genes. The severity of hearing loss can range from mild hearing loss to deafness while hearing loss can involve all frequencies.

78% of the genes that cause non-syndromic hearing loss are the autosomal recessive genes, of which 50% are due to mutations in the DFNB1 locus and in particular the connexin 26 (GJB2) and connexin 30 (GJB6) genes. The 35delG mutation of the connexin 26 gene represents over 90% of the disease mutations with a carrier frequency of 3.5% -4% in the Greek population. That is, a similar percentage to the frequency of vectors of cystic fibrosis and β -thalassemia. In addition, the combined presence of heterozygous deficiencies of the 309 kb GJB6 cx30 gene and heterozygous GJB2 mutations lead to a corresponding manifestation of the disease.

The mitochondrion has its own DNA, which encodes specific factors that are necessary for the protein synthesis and mitochondrial respiratory chain. Mitochondrial DNA is inherited exclusively through the maternal lineage. In the MITOMAP human mitochondrial genome database are collected mitochondrial mutations. Mitochondrial DNA mutations can involve either small changes to a few bases, the majority of which are point mutations or large rearrangements. Most deficiencies, duplications, inversions or other complex rearrangements involve several mitochondrial genes due to the fact that the mitochondrial genes are very close to each other. Large deficiencies generally remove at least one tRNA gene resulting in translation damage and dysfunction at many points in oxidative phosphorylation and therefore in the energy production process. It is noteworthy that specific mutations in the tRNA genes often cause non-syndromic hearing loss, leaving the other organs intact, which proves that the genotype-phenotype association in mitochondrial diseases is limited. Mitochondrial DNA mutations affect the production of energy in the cell in the form of ATP and many of them are undoubtedly a contributing factor to neurosensory syndromic and non-syndromic hearing loss. The 'hot spots' for hearing loss are the MTRNR1 gene encoding 12S rRNA, the MTTL1 gene encoding tRNA for Leu (UUR) and the MTTT1 gene encoding tRNA for Ser (UCN).

At least 5% of prelingual, non-syndromic hearing loss, in Caucasian populations, is due to known mitochondrial mutations, representing the most common cause of hearing loss after the 35delG mutation of the GJB2 nuclear gene encoding connexin 26. However, it is not clear what percentage of translingual hearing loss due to mitochondrial mutations can be acquired (somatic) or structural.

CONCLUSIONS: With this high percentage of mutations in the Greek population, it is proposed to apply prenatal testing for the 35delG mutation of connexin 26, for the mutation of connexin 30, since the mutation of connexin 30 plays a regulatory role in the development of genital herpes even in and mitochondrial mutations such as C1494T and A1555G, due to the fact that they are inherited from the mother. Gene therapy and stem cell therapy are still in the experimental stage with a lot promising results in experimental animals but not yet in humans.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ελληνική

- Αδαμόπουλος, Γ. (1989). «Βαρηκοία – Εμβοές – Ίλιγγος». ΖΗΤΑ, Αθήνα.
- Γιαννάκη, Ε (2008). Σημειώσεις μαθήματος: «Πρώτη Ενότητα Διάγνωση και Αποκατάσταση Βαρηκοίας», Ιωάννινα.
- Δανιηλίδης, Ι. (2002). «Ωτορινολαρυγγολογία και Στοιχεία Χειρουργικής και Τραχήλου», Θεσσαλονίκη, University Studio Press.
- Ζαφειράτου – Κουλιούμπα, Ε. (1994). «Γνωριμία με τη κώφωση», Αθήνα, Εκδόσεις Έλλην.
- Ζιάβρα, Ν. (2004). Σημειώσεις μαθήματος: «Ανατομία – Φυσιολογία Ακοοφωνητικών Οργάνων», Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Ηπείρου (Ιωάννινα), Τμήμα Λογοθεραπείας.
- Ζιάβρα, Ν., Σκευάς, Α. (2009). «Ωτορινολαρυγγολογία Στοιχεία Ανατομίας Φυσιολογίας και Παθολογίας», Θεσσαλονίκη, University Studio Press
- Ηλιάδης, Θ., Μεταξά, Σ., Ψηφίδη, Α. (1993). «Διαταραχές ακοής και ομιλίας στα παιδιά, Αιτιολογία – Διάγνωση – Αντιμετώπιση», Θεσσαλονίκη, University Studio Press.
- Κρουσταλάκης Γ, Γ. (2005). «Παιδιά με ιδιαίτερες ανάγκες στην οικογένεια και το σχολείο», Αθήνα, Εκδόσεις Όφσετ.
- Λαμπροπούλου, Β. & Οκαλίδου, Α. (1999). «Διάγνωση Αποκατάσταση Βαρηκοΐας, 2ο Εκπαιδευτικό Πακέτο Επιμόρφωσης», Πάτρα, Μονάδα Ειδικής Αγωγής Κωφών Π.Τ.Δ.Ε, Παν/μιο Πατρών.
- Μπαλατσούρας, Δ., Καμπέρος, Α. (2000). «Ανατομική Κεφαλής και Τραχήλου με Στοιχεία Εμβρυολογίας», Αθήνα, Εκδόσεις Γρηγόριος Παρισιάνος.
- Πανελλήνιος Σύλλογος Ειδικών στις Διαταραχές του Λόγου (1985). Πρακτικά 2ου Συνεδρίου «Καθυστέρηση στην εξέλιξη του λόγου, της ομιλίας και διαταραχές της άρθρωσης», Αθήνα.
- Πανελλήνιος Σύλλογος Ειδικών στις Διαταραχές του Λόγου (1999). «Βαρηκοία – Κώφωση στην παιδική κα εφηβική ηλικία», Αθήνα, Εκδόσεις Ελληνικά Γράμματα.
- Παπαφράγκου, Κ. (1996). «Ακοολογία», Αθήνα, Έκδοση από Μαυρομάτη.
- Σκευάς, Α. & Καστανιουδάκης, Ι. (1995). «Κλινική Ακοολογία», Ιωάννινα.
- Σκευάς, Α. (1998). «Επίτομη Ωτορινολαρυγγολογία», Ιωάννινα.

- Ψώνη Σ, Ψύχου Φ, Χρούσου Γ, Θωμαΐδου Λ, Πάικος Π, Καναβάκης Ε, Φρυσίρα Ε
Σύνδρομο Stickler. Φαινοτυπική και γονοτυπική ετερογένεια σε δύο οικογένειες Δελτ Α'
Παιδιατρ Κλιν Πανεπ Αθηνών 54, 2007

2. Ξενόγλωσση μεταφρασμένη

- Guyton, A.C (2009). «Φυσιολογία του Ανθρώπου», πρόλογος Κούβελας Η., μτφ:
Ευαγγέλου Α., Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας.

3. Ξενόγλωσση

- A Eliot Shearer, Michael S Hildebrand, Richard JH Smith. Hereditary Hearing and Deafness Overview Gene Reviews 1999 [Last update July 27, 2017] University of Seattle
- A. Forge, L. Li, J. T. Corwin, and G. Nevill, "Ultrastructural evidence for hair cell regeneration in the mammalian inner ear," Science, vol.259, no.5101, pp.1616–1619, 1993.
- A. K. Wise, C. R. Hume, B. O. Flynn et al., "Effects of localized neurotrophin gene expression on spiral ganglion neuron resprouting in the deafened cochlea," Molecular Therapy, vol.18, no.6, pp.1111–1122, 2010.
- A.Fire, S.Xu, M.K.Montgomery, S.A.Kostas, S.E.Driver, C.C.Mello,"Potent and specific genetic interference by double stranded RNA in caenor habdit is elegans," Nature, vol. 391, no. 6669,pp.806–811, 1998.
- Abe S, Usami S, Shinkawa H, Weston MD, Overbeck LD, Hoover DM, Kenyon JB, Horai S, Kimberling WJ. Phylogenetic analysis of mitochondrial DNA in Japanese pedigrees of sensorineural hearing loss associated with the A1555G mutation. Eur J Hum Genet. 1998 Nov-Dec;6(6):563-9.
- Ahmed H, Shubina-Oleinik O, Holt JR Emerging Gene Therapies for Genetic Hearing Loss J Assoc Res Otolaryngol. 2017 Oct; 18(5):649-670
- Al-Ahmad Amin & Wilde Arthur AM Inheritable Potassium Channel Disease Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside, Sixth edition 2014, pp 501-509
- Anna M. H. Korver, Richard J.H. Smith, Guy Van Camp, Mark R. Schless, Maria A.K. Bitner-Glindzicz, Lawrence R. Lustig, Shin-ichi Usami, An N. Boudewyns Congenital hearing loss Nat Rev Dis Primers 2016;3:16094
- Antoniadis T, Gronskov K, Sand A, Pampanos A, Brondum-Nielsen K, Petersen MB, Mutation analysis of the GJB2 (Connexin 26) Gene by DGGE in Greek Patients with Sensorineural Deafness Human Mutation 16:7-12 (2000)

- Antoniadis T, Rabionet R, Kroupis C, Aperis GA, Economides J, Petmezakis J, Economou-Petersen MB High prevalence in the greek population of the 35delG mutation in the connexin 26 gene causing prelingual deafness *Clin Genet* 1999; 55(5):381-2
- Atik Tahir, Bademci Guney, Diaz-Horta Oscar, Blanton Susan H, Tekin Mustafa Whole-exome sequencing and its impact in hereditary hearing loss *Genet Res (Camp)*; 97:e4
- B. Dong, H. Nakai, and W. Xiao, "Characterization of genome integrity for oversized recombinant AAV vector," *Molecular Therapy*, vol.18, no.1, pp.87–92, 2010.
- B. Zou, R. Mittal, M. Grati et al., "The application of genome editing in studying hearing loss," *Hearing Research*, vol.327, pp. 102–108, 2015.
- B.M.Ryalsand, E.W.Rubel, "Hair cell regeneration after acoustic trauma in adult coturnix quail," *Science*, vol. 240, no. 4860, pp.1774–1776, 1988.
- Bachtrog D. Adaptation shapes patterns of genome evolution on sexual and asexual chromosomes in *Drosophila*. *Nat Genet*. 2003 Jun;34(2):215-9.
- Bacino C, Prezant TR, Bu X, Fournier P, Fischel-Ghodsian N. Susceptibility mutations in the mitochondrial small ribosomal RNA gene in aminoglycoside induced deafness. *Pharmacogenetics*. 1995 Jun;5(3):165-72.
- Bae JW, Lee KY, Choi SY, Lee SH, Park HJ, Kim UK. Molecular analysis of mitochondrial gene mutations in Korean patients with nonsyndromic hearing loss. *Int J Mol Med*. 2008 Aug;22(2):175-80.
- Bain J, Plater L, Elliott M et al. The selectivity of protein kinase inhibitors: a further update. *Biochem J* 408:297–315, 2007
- Ballinger SW, Shoffner JM, Hedaya EV, Trounce I, Polak MA, Koontz DA, Wallace DC. Maternally transmitted diabetes and deafness associated with a 10.4 kb mitochondrial DNA deletion. *Nat Genet*. 1992 Apr;1(1):11-5.
- Bardien S, Human H, Harris T, Hefke G, Veikondis R, Schaaf HS, van der Merwe L, Greinwald JH, Fagan J, de Jong G. A rapid method for detection of five known mutations associated with aminoglycoside-induced deafness. *BMC Med Genet*. 2009 Jan 13;10:2.
- Basch ML, Brown RM, Jen HI, Groves AK. Where hearing starts: the development of the mammalian cochlea. *J Anat* 228:233–254, 2016
- Behjati Sam and Tarpey S Patrick What is next generation sequencing? *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2013 Dec; 98(6): 236–238
- Bendall KE, Macaulay VA, Baker JR, Sykes BC. Heteroplasmic point mutations in the human mtDNA control region. *Am J Hum Genet*. 1996 Dec;59(6):1276-87.

- Birky CW Jr. Relaxed and stringent genomes: Why cytoplasmic genes don't obey Mendel's laws. *J. Hered.* 1994; 85:355-365.
- Bogenhagen D, Clayton DA. Mouse L cell mitochondrial DNA molecules are selected randomly for replication throughout the cell cycle. *Cell.* 1977 Aug;11(4):719-27.
- Boroviak T, Loos R, Lombard P et al. Lineage-specific profiling delineates the emergence and progression of naive pluripotency in mammalian embryogenesis. *Dev Cell* 35:366–382, 2015
- Bottger Erik C & Schacht Jochen The mitochondrion: A perpetrator of Acquired hearing loss *Hear Res* 2013;303:12-19
- Brown MD, Starikovskaya E, Derbeneva O, Hosseini S, Allen JC, Mikhailovskaya IE, Sukernik RI, Wallace DC. The role of mtDNA background in disease expression: a new primary LHON mutation associated with Western Eurasian haplogroup J. *Hum Genet.* 2002 Feb;110(2):130-8.
- Bykhovskaya Y, Estivill X, Taylor K, Hang T, Hamon M, Casano RA, Yang H, Rotter JJ, Shohat M, Fischel-Ghodsian N. Candidate locus for a nuclear modifier gene for maternally inherited deafness. *Am J Hum Genet.* 2000 Jun;66(6):1905-10.
- C. Askew, C. Rochat, B. Pan et al., "Tmc gene therapy restores auditory function in deaf mice," *Science Translational Medicine*, vol.7, no.295, ArticleID295ra108, 2015.
- C.Fuster-Garcia, G.Garcia-Garcia, E.Gonzalez-Romero et al., "USH2A Gene Editing Using the CRISPR System," *Molecular Therapy-Nucleic Acids*, vol.8, pp.529–541, 2017.
- C.Sage, M.Huang, K.Karimi et al., "Proliferation of functional hair cells in vivo in the absence of the retinoblastoma protein," *Science*, vol.307, no.5712, pp.1114–1118, 2005.
- Caria H, Matos T, Oliveira-Soares R, Santos AR, Galhardo I, Soares-Almeida L, Dias O, Andrea M, Correia C, Fialho G. A7445G mtDNA mutation present in a Portuguese family exhibiting hereditary deafness and palmoplantar keratoderma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005 Jul;19(4):455-8.
- Carpena Nathaniel T & Lee Min Young Genetic Hearing Loss and Gene Therapy *Genomics & Informatics* 2018; 16(4):e20
- Casano RA, Johnson DF, Bykhovskaya Y, Torricelli F, Bigozzi M, Fischel-Ghodsian N. Inherited susceptibility to aminoglycoside ototoxicity: genetic heterogeneity and clinical implications. *Am J Otolaryngol.* 1999 May-Jun;20(3):151-6.
- Chapiro E, Feldmann D, Denoyelle F, Sternberg D, Jardel C, Eliot MM, Bouccara D, Weil D, Garabédian EN, Couderc R, Petit C, Marlin S. Two large French pedigrees with non

syndromic sensorineural deafness and the mitochondrial DNA T7511C mutation: evidence for a modulatory factor. *Eur J Hum Genet.* 2002 Dec;10(12):851-6.

- Charles D. Bluestone, Gerald B. Healy, Jeffrey P. Simons *Pediatric Otolaryngology 5th ed PMPH-USA; 2014*
- Chen J-R, Tang Z-H, Zheng J et al. Effects of genetic correction on the differentiation of hair cell-like cells from iPSCs with MYO15A mutation. *Cell Death Differ* 23:1347–1357, 2016
- Chen W, Jongkamonwiwat N, Abbas L et al. Restoration of auditory evoked responses by human ES-cell-derived otic progenitors. *Nature* 490:278–282, 2012
- Chinnery PF, Howell N, Lightowlers RN, Turnbull DM. Molecular pathology of MELAS and MERRF. The relationship between mutation load and clinical phenotypes. *Brain.* 1997 Oct; 120 (Pt 10):1713-21.
- Chinnery PF, Samuels DC. Relaxed replication of mtDNA: A model with implications for the expression of disease. *Am J Hum Genet.* 1999 Apr; 64(4):1158-65.
- Chinnery PF. Mitochondrial DNA in homosapiens. in: *Human Mitochondrial DNA and the Evolution of Homo sapiens.* Springer, 2006.
- Choi J, Huebner J, Clement K et al. Prolonged Mek1/2 sup pression impairs the developmental potential of embryonic stem cells. *Nature* 548(7666):219–223, 2017
- Croves J. *A synopsis of Otolaryngology 1985a; p: 17-18, Wright Bristol.*
- Cytogenomics
- Czajkowski A, Mounier A, Delacroix L, Malgrange B. Pluripotent stem cell derived cochlear cells: a challenge in constant progress. *Cellular and Molecular Life Sciences.*
- D. D. Rao, J. S. Vorhies, N. Senzer, and J. Nemunaitis, “siRNA versus shRNA: similarities and differences,” *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol.61, no.9, pp.746–759, 2009.
- D.Bagger Sjoback,K.Stromback,P.Hakizimanaetal.,“A randomised,double blind trial of N-Acetylcysteine for hearing protection during stapes surgery,”*PLoS ONE*,vol.10,no.3,Article IDe0115657,2015.
- D.S.Anson, “The use of retroviral vectors for gene therapy-what are the risks? A review of retroviral pathogenesis and its relevance to retroviral vector-mediated gene delivery,” *Genet Vaccines Ther*, vol.2, no.1, p.9, 2004.
- Dai P, Liu X, Han D, Qian Y, Huang D, Yuan H, Li W, Yu F, Zhang R, Lin H, He Y, Yu Y, Sun Q, Qin H, Li R, Zhang X, Kang D, Cao J, Young WY, Guan MX. Extremely low penetrance of deafness associated with the mitochondrial 12S rRNA mutation in 16 Chinese families:

implication for early detection and prevention of deafness. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006 Feb 3;340(1):194-9.

- Dai P, Yuan Y, Huang D, Qian Y, Liu X, Han D, Yuan H, Wang X, Young WY, Guan MX. Extremely low penetrance of deafness associated with the mitochondrial 12S rRNA T1095C mutation in three Chinese families. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006 Sep 15; 348(1):200-5.
- Davis AF, Clayton DA. In situ localization of mitochondrial DNA replication in intact mammalian cells. *J Cell Biol.* 1996 Nov;135(4):883-93.
- De Grey AD. Reactive oxygen species production in the mitochondrial matrix: implications for the mechanism of mitochondrial mutation accumulation. *Rejuvenation Res.* 2005 Spring; 8(1):13-7.
- Deignan Joshua L and Grody Wayne W Ordering Genetic Tests and Interpreting the Results *Adv Otorhinolaryngol Basel, Karger 2001, Vol70,pp 18-24*
- del Castillo FJ, Rodríguez-Ballesteros M, Martín Y, Arellano B, Gallo-Terán J, MoralesAngulo C, Ramírez-Camacho R, Cruz Tapia M, Solanellas J, Martínez-Conde A, Villamar M, Moreno-Pelayo MA, Moreno F, del Castillo I. Heteroplasmy for the 1555A>G mutation in the mitochondrial 12S rRNA gene in six Spanish families with non-syndromic hearing loss. *J Med Genet.* 2003 Aug;40(8):632-6.
- Ding J, Tang Z, Chen J et al. Induction of differentiation of human embryonic stem cells into functional hair-cell-like cells in the absence of stromal cells. *Int J Biochem Cell Biol* 81:208–222, 2016
- Dorivaldo Lopes da Silva, Francisco Xavier Palheta Neto, Stéphanie Gonçalves Carneiro³, Angélica Cristina Pezzin Palheta, Marcela Monteiro, Sarah Crestian Cunha, Cláudio Tobias Acatauassú Nunes Crouzon's Syndrome: Literature review *International Archives of Otorhinolaryngology*, 2008; Vol 12 no 3
- Duygu Duman & Mustafa Tekin Autosomal recessive nonsyndromic deafness genes: a review *Front Biosci*; 17: 2213-2236, 2013
- Ealy M, Ellwanger DC, Kosaric N et al. Single-cell analysis delineates a trajectory toward the human early otic lineage. *Proc Natl Acad Sci* 113:8508–8513, 2016
- Elson JL, Samuels DC, Turnbull DM, Chinnery PF. Random intracellular drift explains the clonal expansion of mitochondrial DNA mutations with age. *Am J Hum Genet.* 2001 Mar;68(3):802-6.
- Estivill X, Govea N, Barceló E, Badenas C, Romero E, Moral L, Scozzri R, D'Urbano L, Zeviani M, Torroni A. Familial progressive sensorineural deafness is mainly due to the

mtDNA A1555G mutation and is enhanced by treatment of aminoglycosides. *Am J Hum Genet.* 1998 Jan;62(1):27-35.

- Evans MJ & Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature* 292:154–156, 1981
- Fernandez PC, Frank SR, Wang L et al (2003) Genomic targets of the human c-Myc protein. *Genes Dev* 17:1115–1129, 2003
- Fischel-Ghodsian N, Prezant TR, Fournier P, Stewart IA, Maw M. Mitochondrial mutation associated with nonsyndromic deafness. *Am J Otolaryngol.* 1995 NovDec;16(6):403-8.
- Fischel-Ghodsian N. Genetic factors in aminoglycoside toxicity. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 884:99-109.
- Friedman RA, Bykhovskaya Y, Sue CM, DiMauro S, Bradley R, Fallis-Cunningham R, Paradies N, Pensak ML, Smith RJ, Groden J, Li XC, Fischel-Ghodsian N. Maternally inherited nonsyndromic hearing loss. *Am J Med Genet.* 1999 Jun 4;84(4):369-72.
- Fusaki N, Ban H, Nishiyama A et al. Efficient induction of transgene-free human pluripotent stem cells using a vector based on Sendai virus, an RNA virus that does not integrate into the host genome. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 85:348–362, 2009
- G. Paludetti, G. Conti, W. Di Nardo, E. De Corso, R. Rolesi, P.M. Picciotti, A.R. Fetoni Infant hearing loss: from diagnosis to therapy *ACTA Otorhinolaryngologica Italica* 2012;32:347-370
- Giles RE, Blanc H, Cann HM, Wallace DC. Maternal inheritance of human mitochondrial DNA. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1980 Nov;77(11):6715-9.
- Gomez-Pan A, Evered DC, Hall R, Pituitary-thyroid function in Prented syndrome, *Brit Med J* 2:152-253,1974
- Gorlin RJ, Toriello HV, Cohen MM. *Hereditary Hearing Loss and Its Syndromes*, Oxford University Press, Oxford, 1995.
- Guillausseau PJ, Massin P, Dubois-LaForgue D, Timsit J, Virally M, Gin H, Bertin E, Blickle JF, Bouhanick B, Cahen J, Caillat-Zucman S, Charpentier G, Chedin P, Derrien C, Ducluzeau PH, Grimaldi A, Guerci B, Kaloustian E, Murat A, Olivier F, Paques M, Paquis-Flucklinger V, Porokhov B, Samuel-Lajeunesse J, Vialettes B. Maternally inherited diabetes and deafness: a multicenter study. *Ann Intern Med.* 2001 May 1;134(9 Pt 1):721-8.
- H.Jie, S.Tao, L. Liuetal., “Cochlear protection against cisplatin by viral transfection of X-linked inhibitor of apoptosis protein across round window membrane,” *Gene Therapy*, vol.22, no.7, pp.546–552, 2015.

- Hauswirth WW, Laipis PJ. Mitochondrial DNA polymorphism in a maternal lineage of Holstein cows. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1982 Aug;79(15):4686-90.
- Hidalgo-Sánchez M, Alvarado-Mallart R, Alvarez IS. Pax2, Otx2, Gbx2 and Fgf8 expression in early otic vesicle development. *Mech Dev* 95(1–2):225–9, 2000
- Holt IJ, Miller DH, Harding AE. Genetic heterogeneity and mitochondrial DNA heteroplasmy in Leber's hereditary optic neuropathy. *J Med Genet*. 1989 Dec;26(12):739-43.
- Howell N, Halvorson S, Kubacka I, McCullough DA, Bindoff LA, Turnbull DM. Mitochondrial gene segregation in mammals: is the bottleneck always narrow? *Hum Genet*. 1992 Sep-Oct; 90(1-2):117-20.
- Howell N, Herrnsstadt C, Shults C, Mackey DA. Low penetrance of the 14484 LHON mutation when it arises in a non-haplogroup J mtDNA background. *Am J Med Genet A*. 2003 Jun 1; 119A(2):147-51.
- Howell N, Oostra RJ, Bolhuis PA, Spruijt L, Clarke LA, Mackey DA, Preston G, Herrnsstadt C. Sequence analysis of the mitochondrial genomes from Dutch pedigrees with Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Hum Genet*. 2003b Jun;72(6):1460-9.
- Hutchin TP, Lench NJ, Arbuzova S, Markham AF, Mueller RF. Maternally inherited hearing impairment in a family with the mitochondrial DNA A7445G mutation. *Eur J Hum Genet*. 2001 Jan;9(1):56-8.
- Hutchin TP, Navarro-Coy NC, Van Camp G, Tiranti V, Zeviani M, Schuelke M, Jaksch M, Newton V, Mueller RF. Multiple origins of the mtDNA 7472insC mutation associated with hearing loss and neurological dysfunction. *Eur J Hum Genet*. 2001 May;9(5):385-7.
- Hutchin TP, Parker MJ, Young ID, Davis AC, Pulleyn LJ, Deeble J, Lench NJ, Markham AF, Mueller RF. A novel mutation in the mitochondrial tRNA(Ser(UCN)) gene in a family with non-syndromic sensorineural hearing impairment. *J Med Genet*. 2000 Sep;37(9):692-4.
- Iris Schrijver Hereditary Non-Syndromic Sensorineural Hearing Loss: Transforming Silence to Sound, *Journal of Molecular Diagnostics*, 2004;6(4):275-284
- Ishikawa K, Tamagawa Y, Takahashi K, Kimura H, Kusakari J, Hara A, Ichimura K. Nonsyndromic hearing loss caused by a mitochondrial T7511C mutation. *Laryngoscope*. 2002 Aug;112(8 Pt 1):1494-9.
- J. Mianné, L. Chessum, S. Kumar et al., "Correction of the auditory phenotype in C57BL/6N mice via CRISPR/Cas9 mediated homology directed repair," *Genome Medicine*, vol. 8, no.1, p.16, 2016.

- J.A.Zuris, D.B.Thompson, Y.Shuetal., “Cationic lipid-mediated delivery of proteins enables efficient protein-based genome editing in vitro and in vivo,” *Nature Biotechnology*, vol.33, no.1, pp.73–80, 2014.
- J.C.Grieger & R.J.Samulski, “Packaging capacity of adenoassociated virus serotypes: Impact of larger genomes on infectivity and postentry steps,” *Journal of Virology*, vol.79, no.15, pp. 9933–9944, 2005.
- J.Chen,K.Hill,andS.-H.Sha,“Inhibitors of Histone Deacetylases Attenuate Noise-Induced Hearing Loss,” *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*, vol. 17, no. 4, pp. 289–302,2016.
- J.M.W.Slack, B.J.Colleypriest, J.M.Quinlan, W.Y.Yu, J.M. Farrant, D. Tosh, “Barrett’s metaplasia: Molecular mechanisms and nutritional influences,” *Biochemical Society Transactions*, vol.38, no.2, pp.313–319, 2010.
- J.Suzuki, K.Hashimoto, R.Xiao, L.H.Vandenberghe, M. C. Liberman, “Cochlear gene therapy with ancestral AAV in adult mice: Complete transduction of inner hair cells without cochlear dysfunction,” *Scientific Reports*, vol.7, 2017.
- J.Y.Yu, S.L.DeRuiter, D.L.Turner,“RNA interference by expression of short-interfering RNAs and hairpin RNAs in mammalian cells,” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*,vol.99,no.9,pp.6047– 6052, 2002.
- Jaksch M, Klopstock T, Kurlemann G, Dörner M, Hofmann S, Kleinle S, Hegemann S, Weissert M, Müller-Höcker J, Pongratz D, Gerbitz KD. Progressive myoclonus epilepsy and mitochondrial myopathy associated with mutations in the tRNA(Ser(UCN)) gene. *Ann Neurol*. 1998 Oct;44(4):635-40.
- Jenuth JP, Peterson AC, Fu K, Shoubridge EA. Random genetic drift in the female germline explains the rapid segregation of mammalian mitochondrial DNA. *Nat Genet*. 1996 Oct;14(2):146-51.
- K. Kawamoto, S. Ishimoto, R. Minoda, D. E. Brough, and Y. Raphael, “Math1 gene transfer generates new cochlear hair cells in mature guinea pigs in vivo,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 23, no.11, pp.4395–4400, 2003.
- K. Kawamoto, S.-H. Sha, R. Minoda et al., “Antioxidant gene therapy can protect hearing and hair cells from ototoxicity,” *Molecular Therapy*, vol.9, no.2, pp.173–181, 2004.
- K.Hill, H.Yuan, X.Wang, S.-H.Sha, “Noise-induced loss of hair cells and cochlear synaptopathy are mediated by the activation of AMPK,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 36, no. 28, pp.7497–7510, 2016.

- K.Mizutari, M.Fujioka, M.Hosoya, et al, "Notch inhibition induces cochlear hair cell regeneration and recovery of hearing after acoustic trauma," *Neuron*, vol.77, no.1, pp.58–69, 2013.
- Kadowaki T, Kadowaki H, Mori Y, Tobe K, Sakuta R, Suzuki Y, Tanabe Y, Sakura H, Awata T, Goto Y, et al. A subtype of diabetes mellitus associated with a mutation of mitochondrial DNA. *N Engl J Med*. 1994 Apr 7;330(14):962-8.
- Kameoka K, Isotani H, Tanaka K, Azukari K, Fujimura Y, Shiota Y, Sasaki E, Majima M, Furukawa K, Haginomori S, Kitaoka H, Ohsawa N. Novel mitochondrial DNA mutation in tRNA(Lys) (8296A-->G) associated with diabetes. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998 Apr 17;245(2):523-7.
- Kanzaki Sho. Gene Delivery into the inner ear and its clinical implications for hearing and balance. *Molecules* 201823,2507;doi:10.3390/molecules23102507
- Kelley MW. Regulation of cell fate in the sensory epithelia of the inner ear. *Nat Rev Neurosci* 7:837–849, 2006
- Kim D, Kim C-H, Moon J-I et al. Generation of human induced pluripotent stem cells by direct delivery of reprogramming proteins. *Cell Stem Cell* 4:472–476, 2009
- King Peter J, Xiaomei Ouyang, Lilin Du, Denise Yan, Angeli Simon, Liu Xue Zhong Etiologic Diagnosis of Nonsyndromic Genetic Hearing Loss in Adult vs Pediatric Populations *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012 November; 147(5): 932-936
- Kobayashi K, Oguchi T, Asamura K, Miyagawa M, Horai S, Abe S, Usami S. Genetic features, clinical phenotypes, and prevalence of sensorineural hearing loss associated with the 961delT mitochondrial mutation. *Auris Nasus Larynx*. 2005 Jun;32(2):119-24.
- Koehler KR & Hashino E. 3D mouse embryonic stem cell culture for generating inner ear organoids. *Nat Protoc* 9:1229– 1244, 2014
- Koehler KR, Mikosz AM, Molosh AI et al. Generation of inner ear sensory epithelia from pluripotent stem cells in 3D culture. *Nature* 500:217–221. 2013
- Koehler KR, Nie J, Longworth-Mills E et al. Generation of inner ear organoids containing functional hair cells from human pluripotent stem cells. *Nat Biotechnol* 35:583–589, 2017
- Kokotas H, Grigoriadou M, Villamar M, Giannoulia-Karantana, del Castillo Igmacio, Petersen Michael B Hypothesizing an Ancient Greek Origin of the GJB2 35delG Mutation: Can Science Meet History? *Genetic Testing and Molecular Biomarkers* Vol. 14, No. 2
- Kupka S, Tóth T, Wróbel M, Zeissler U, Szyfter W, Szyfter K, Niedzielska G, Bal J, Zenner HP, Sziklai I, Blin N, Pfister M. Mutation A1555G in the 12S rRNA gene and its

epidemiological importance in German, Hungarian, and Polish patients. *Hum Mutat.* 2002 Mar; 19(3):308-9.

- Kürşat Gökcan M, Mülazimoğlu S, Ocak E et al. Turkish journal of medical sciences study of mouse induced pluripotent stem cell transplantation into Wistar albino rat cochleae after hair cell damage. *Turk J Med Sci* 46:1603–1610, 2016
- L. Buscail, B. Bournet, F. Vernejoul et al., “First-in-man phase 1 clinical trial of gene therapy for advanced pancreatic cancer: Safety, biodistribution, and preliminary clinical findings,” *Molecular Therapy*, vol. 23, no.4, pp.779–789, 2015.
- L.D.Landegger, B.Pan, C.Askew et al., “A synthetic AAV vector enables safe and efficient genetransfer to the mammalian inner ear,” *Nature Biotechnology*, vol.35, no.3,pp.280–284, 2017.
- Laine H, Sulg M, Kirjavainen A, Pirvola U. Cell cycle regulation in the inner ear sensory epithelia: role of cyclin D1 and cyclin-dependent kinase inhibitors. *Dev Biol* 337:134–146, 2010
- Lamminen T, Huoponen K, Sistonen P, Juvonen V, Lahermo P, Aula P, Nikoskelainen E, Savontaus ML. mtDNA haplotype analysis in Finnish families with leber hereditary optic neuroretinopathy. *Eur J Hum Genet.* 1997 Sep-Oct;5(5):271-9.
- Larsson NG, Tulinius MH, Holme E, Oldfors A, Andersen O, Wahlström J, Aasly J. Segregation and manifestations of the mtDNA tRNA(Lys) A-->G(8344) mutation of myoclonus epilepsy and ragged-red fibers (MERRF) syndrome. *Am J Hum Genet.* 1992 Dec;51(6):1201-12.
- Lazarus HM, Haynesworth SE, Gerson SL et al. Ex vivo expansion and subsequent infusion of human bone marrow-derived stromal progenitor cells (mesenchymal progenitor cells): implications for therapeutic use. *Bone Marrow Transpl* 16:557–564, 1995
- Lee AS, Tang C, Rao MS et al. Tumorigenicity as a clinical hurdle for pluripotent stem cell therapies. *Nat Med*, 2013
- Lee HS, Kim WJ, Gong JS, Park KH. Clinical safety and efficacy of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation in sensorineural hearing loss patients. *J Audiol Otol* 22:105–109, 2018
- Lee MN, Park YH. Potential of Gene and Cell therapy for inner ear hair cells. *Biomed Research International* Volume 2018 Article ID 8137614, 11 pages.
- Lee S, Jeong H-S, Cho H-H. Atoh1 as a coordinator of sensory hair cell development and regeneration in the cochlea. *Chonnam Med J Chonnam Med J* 53:37–46, 2017

- Lehtinen SK, Hance N, El Meziane A, Juhola MK, Juhola KM, Karhu R, Spelbrink JN, Holt IJ, Jacobs HT. Genotypic stability, segregation and selection in heteroplasmic human cell lines containing np 3243 mutant mtDNA. *Genetics*. 2000 Jan;154(1):363-80.
- Leitch HG, McEwen KR, Turp A et al. Naive pluripotency is associated with global DNA hypomethylation. *Nat Struct Mol Biol* 20:311–316, 2013
- Li H, Roblin G, Liu H, Heller S. Generation of hair cells by stepwise differentiation of embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:13495–13500, 2003
- Little S Amplification-refractory mutation system (ARMS) analysis of point mutations *Curr Protoc Hum Genet* 2001;Chapter 9:Unit 9.8Z
- Loh Y-H, Wu Q, Chew J-L et al. The Oct4 and Nanog transcription network regulates pluripotency in mouse embryonic stem cells. *Nat Genet* 38:431–440, 2006
- Longworth-Mills E, Koehler KR, Hashino E. Generating inner ear organoids from mouse embryonic stem cells. *Methods Mol Biol*. 1341:391–406, 2016
- Lutman ME. Reliable identification of click-evoked otoacoustic emissions using signalprocessing techniques. *Br J Audiol*. 1993 Apr; 27(2):103-8.
- M. E. McClements & R. E. MacLaren, “Adeno-associated Virus (AAV) Dual Vector Strategies for Gene Therapy Encoding Large Transgenes,” *Yale Journal of Biology and Medicine*, vol.90, no.4, pp.611–623, 2017.
- M. Y. Lee, T. Takada, Y. Takada et al., “Mice with conditional deletion of Cx26 exhibit no vestibular phenotype despite secondary loss of Cx30 in the vestibular end organs,” *Hearing Research*, vol.328, pp.102–112, 2015.
- M.-A. Kim, H.-J. Cho, S.-H. Bae et al., “Methionine Sulfoxide Reductase B3-Targeted in Utero Gene Therapy Rescues Hearing Function in a Mouse Model of Congenital Sensorineural Hearing Loss,” *Antioxidants & Redox Signaling*, vol. 24, no. 11, pp.590–602, 2016.
- M.H.Tuszynski, J.H.Yang, D. Barba et al., “Nerve growth factor gene therapy: activation of neuronal responses in Alzheimer disease,” *The JAMA Neurology*, vol.72, no.10, pp.1139–1147, 2015.
- M.Y.Lee, T.Kurioka, M.M.Nelsonetal., “Viral-mediated Ntf3 overexpression disrupts innervation and hearing in nondeafened guinea pig cochleae,” *Molecular Therapy - Methods and Clinical Development*, vol.3, p.16052, 2016.
- Marazita ML, Ploughman LM, Rawlings B, Remington E, Arnos KS, Nance WE. Genetic epidemiological studies of early-onset deafness in the U.S. school-age population. *Am J Med Genet*. 1993 Jun 15; 46(5):486-91.

- Marchington DR, Hartshorne GM, Barlow D, Poulton J. Homopolymeric tract heteroplasmy in mtDNA from tissues and single oocytes: support for a genetic bottleneck. *Am J Hum Genet.* 1997 Feb;60(2):408-16.
- Marchington DR, Macaulay V, Hartshorne GM, Barlow D, Poulton J. Evidence from human oocytes for a genetic bottleneck in an mtDNA disease. *Am J Hum Genet.* 1998 Sep;63(3):769-75.
- Martin GM. The evolutionary substrate of aging. *Arch Neurol.* 2002 Nov;59(11):1702-5.
Martin L, Toutain A, Guillen C, Haftek M, Machet MC, Toledano C, Arbeille B, Lorette G, Rötig A, Vaillant L. Inherited palmoplantar keratoderma and sensorineural deafness associated with A7445G point mutation in the mitochondrial genome. *Br J Dermatol.* 2000 Oct;143(4):876-83.
- Martin Gonzalez J, Morgani SM, Bone RA et al. Embryonic stem cell culture conditions support distinct states associated with different developmental stages and potency. *Stem Cell Reports* 7:177–191, 2016
- Martin Negrier ML, Coquet M, Moretto BT, Lacut JY, Dupon M, Bloch B, Lestienne P, Vital C. Partial triplication of mtDNA in maternally transmitted diabetes mellitus and deafness. *Am J Hum Genet.* 1998 Oct;63(4):1227-32.
- Mason SM. Objective waveform detection in electric response audiometry. PhD thesis, University of Nottingham, 1985.
- Mathur Pranav, Yang Jun Usher syndrome: Hearing loss, retinal degeneration and associated abnormalities *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, Vol1852, Issue 3 March 2015, pp 406-420
- Maj Gen Venkatesh, Col Nikhil Moorchung, Maj Gen Bipin Puri Genetics of non syndromic hearing loss *Medical Journal Armed Forces India* 71 (2015) 363-368
- Meirelles FV, Smith LC. Mitochondrial genotype segregation during preimplantation development in mouse heteroplasmic embryos. *Genetics.* 1998 Feb;148(2):877-83.
- Meirelles FV, Smith LC. Mitochondrial genotype segregation in a mouse heteroplasmic lineage produced by embryonic karyoplast transplantation. *Genetics.* 1997 Feb;145(2):445-51.
- Morton CC, Nance WE. Newborn hearing screening--a silent revolution. *N Engl J Med.* 2006 May 18;354(20):2151-64.
- Muller HJ. The relation of recombination to mutational advance. *Mutat Res.* 1964 May;106:2-9.

- N.Oishi, F.-Q.Chen, H.-W.Zheng, S.-H.Sha, "Intra-tympanic delivery of short interfering RNA into the adult mouse cochlea," *Hearing Research*, vol.296, pp.36–41, 2013.
- National Organization for Rare Disorders <https://rarediseases.org>
- Nie J, Koehler KR, Hashino E. Directed differentiation of mouse embryonic stem cells into inner ear sensory epithelia in 3D culture. *Methods Mol Biol* 1597:67–83, 2017
- Nikifivora Marina, LaFramboise William, Nikiforov Yuri Amplification-Based Methods, *Clinical Genomics*, 2015
- O.Akil, R.P.Seal, K. Burkeetal., "Restoration of hearing in the VGLUT3 knockout mouse using virally mediated gene therapy," *Neuron*, vol.75, no.2, pp.283–293, 2012.
- Ohnishi H, Skerleva D, Kitajiri S et al. Limited hair cell induction from human induced pluripotent stem cells using a simple stepwise method. *Neurosci Lett* 599:49–54, 2015
- Ohyama T, Mohamed OA, Taketo MM et al. Wnt signals mediate a fate decision between otic placode and epidermis. *Development* 133:865–875, 2006
- Olivo PD, Van de Walle MJ, Laipis PJ, Hauswirth WW. Nucleotide sequence evidence for rapid genotypic shifts in the bovine mitochondrial DNA D-loop. *Nature*. 1983 Nov 24-30;306(5941):400-2.
- Ortmann D, Vallier L, Wang J, Esteban M. Variability of human pluripotent stem cell lines This review comes from a themed issue on Cell reprogramming. *Curr Opin Genet Dev* 46:179–185, 2017
- Orvidas LJ et al, Hearing and Otopathology in Crouzon syndrome *Laryngoscope* 1999 Sep;109(9):1372-5
- Ouji Y, Sakagami M, Omori H et al. Efficient induction of inner ear hair cell-like cells from mouse ES cells using combination of Math1 transfection and conditioned medium from ST2 stromal cells. *Stem Cell Res* 23:50–56, 2017
- P.J.Atkinson, A.K.Wise, B.O.Flynn, B.A.Nayagam, R.T. Richardson, "Hair cell regeneration after ATOH1 gene therapy in the cochlea of profoundly deaf adult guinea pigs," *PLoS ONE*, vol.9, no.7, ArticleIDe102077, 2014.
- Park J, Lee SB, Lee S, Kim Y, Song S, Kim S, Bae E, Kim J, Shong M, Kim JM, Chung J. Mitochondrial dysfunction in *Drosophila* PINK1 mutants is complemented by parkin. *Nature*. 2006 Jun 29;441(7097):1157-61.
- Pauley S, Kopecky B, Beisel K et al. Stem cells and molecular strategies to restore hearing. *Panminerva Med* 50:41–53, 2008
- Peng T, Dong Y, Zhu G, Xie D. Induced pluripotent stem cells: landscape for studying and treating hereditary hearing loss. *J Otol* 9:151–155, 2014

- Petit A, Kawarai T, Paitel E, Sanjo N, Maj M, Scheid M, Chen F, Gu Y, Hasegawa H, Salehi-Rad S, Wang L, Rogaeva E, Fraser P, Robinson B, St George-Hyslop P, Tandon A. Wild-type PINK1 prevents basal and induced neuronal apoptosis, a protective effect abrogated by Parkinson disease-related mutations. *J Biol Chem*. 2005 Oct 7;280(40):34025-32.
- Petit C. Genes responsible for human hereditary deafness: symphony of a thousand. *Nat Genet*. 1996 Dec;14(4):385-91.
- Piatto VB, Nascimento EC, Alexandrino F, Oliveira CA, Lopes AC, Sartorato EL, Maniglia JV. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2005 Mar-Apr;71(2):216-23. Epub 2005 Aug 2. Review
- Poulton J, Macaulay V, Marchington DR. Mitochondrial genetics '98 is the bottleneck cracked? *Am J Hum Genet*. 1998 Apr;62(4):752-7.
- Prezant TR, Agopian JV, Bohlman MC, Bu X, Oztas S, Qiu WQ, Arnos KS, Cortopassi GA, Jaber L, Rotter JJ, et al. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. *Nat Genet*. 1993 Jul;4(3):289-94.
- Probst R, Lonsbury-Martin BL, Martin GK. A review of otoacoustic emissions. *J Acoust Soc Am*. 1991 May;89(5):2027-67.
- Q.Yu, Y.Wang, Q.Chang et al., "Virally expressed connexin26 restores gap junction function in the cochlea of conditional Gjb2 knockout mice," *Gene Therapy*, vol. 21, no. 1, pp. 71–80, 2014.
- R. Rathinam, R. Rosati, S. James daniel, "CRISPR/Cas9 mediated knock out of Lim-domain only four retards organ of Corti cell growth," *Journal of Cellular Biochemistry*, vol.119, no. 4, pp.3545–3553, 2018.
- R.Geng, A.Omar, S.R.Gopaletal., "Modeling and Preventing Progressive Hearing Loss in Usher Syndrome III," *Scientific Reports*, vol.7, no.1, 2017.
- Rahman S, Taanman JW, Cooper JM, Nelson I, Hargreaves I, Meunier B, Hanna MG, García JJ, Capaldi RA, Lake BD, Leonard JV, Schapira AH. A missense mutation of cytochrome oxidase subunit II causes defective assembly and myopathy. *Am J Hum Genet*. 1999 Oct;65(4):1030-9.
- Rauch S. Membrane problems of the inner ear and their significance. *J Laryngol Otol*. 1966 Nov;80(11):1144-55.
- Read Andrew P, Newton Valerie E Waardenburg syndrome *J Med Genet* 1997;34:656665
- Reardon W, Ross RJ, Sweeney MG, Luxon LM, Pembrey ME, Harding AE, Trembath RC. Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. *Lancet*. 1992 Dec 5;340(8832):1376-9.

- Reid FM, Vernham GA, Jacobs HT. A novel mitochondrial point mutation in a maternal pedigree with sensorineural deafness. *Hum Mutat.* 1994;3(3):243-7.
- Resendes BL, Williamson RE, Morton CC. At the speed of sound: gene discovery in the auditory system. *Am J Hum Genet.* 2001 Nov;69(5):923-35.
- Rodríguez-Ballesteros M, Olarte M, Aguirre LA, Galán F, Galán R, Vallejo LA, Navas C, Villamar M, Moreno-Pelayo MA, Moreno F, del Castillo I. Molecular and clinical characterisation of three Spanish families with maternally inherited non-syndromic hearing loss caused by the 1494C->T mutation in the mitochondrial 12S rRNA gene. *J Med Genet.* 2006 Nov;43(11):e54.
- Ronaghi M, Nasr M, Ealy M et al. Inner ear hair cell-like cells from human embryonic stem cells. *Stem Cells Dev* 23:1275– 1284, 2014
- Rossignol R, Faustin B, Rocher C, Malgat M, Mazat JP, Letellier T. Mitochondrial threshold effects. *Biochem J.* 2003 Mar 15;370(Pt 3):751-62.
- S. C. Pfannenstiel, M. Praetorius, P. K. Plinkert, D. E. Brough, and H. Staecker, "Bcl-2 gene therapy prevents aminoglycoside-induced degeneration of auditory and vestibular hair cells," *Audiology and Neurotology*, vol.14, no.4, pp.254–266, 2009.
- S.J.Kim, J.-Y.Lim, J.N.Lee et al., "Activation of β -catenin by inhibitors of glycogen synthase kinase-3 ameliorates cisplatin-induced cytotoxicity and pro-inflammatory cytokine expression in HEI-OC1 cells," *Toxicology*, vol. 320, no. 1, pp. 74–82, 2014.
- S.Kanzaki, L.A.Beyer, D.L.Swidorski et al., "p27Kip1 deficiency causes organ of Corti pathology and hearing loss," *Hearing Research*, vol.214, no.1-2, pp.28–36, 2006.
- Said Ahmed M, Hung WY, Zu JS, Hockberger P, Siddique T. Increased reactive oxygen species in familial amyotrophic lateral sclerosis with mutations in SOD1. *J Neurol Sci.* 2000 Jun 15;176(2):88-94.
- Saint-Jeannet JP, Moody SA. Establishing the pre-placodal region and breaking it into placodes with distinct identities. *Dev Biol* 389:13–27, 2014
- Santorelli FM, Tanji K, Manta P, Casali C, Krishna S, Hays AP, Mancini DM, DiMauro S, Hirano M. Maternally inherited cardiomyopathy: an atypical presentation of the mtDNA 12S rRNA gene A1555G mutation. *Am J Hum Genet.* 1999 Jan;64(1):295-300.
- Sasarman F, Karpati G, Shoubridge EA. Nuclear genetic control of mitochondrial translation in skeletal muscle revealed in patients with mitochondrial myopathy. *Hum Mol Genet.* 2002 Jul 1;11(14):1669-81.

- Scholtz AW, Fish JH 3rd, Kammen-Jolly K, Ichiki H, Husl B, Schrott-Fischer A Goldenhar's syndrome: congenital hearing deficit of conductive or sensorineural origin? Temporal bone histopathologic study *Otol Neurotol* 2001 Jul;22(4):501-5
- Schuelke M, Bakker M, Stoltenburg G, Sperner J, von Moers A. Epilepsia partialis continua associated with a homoplasmic mitochondrial tRNA(Ser(UCN)) mutation. *Ann Neurol*. 1998 Oct;44(4):700-4.
- Sepehrnia B, Prezant TR, Rotter JI, Pettitt DJ, Knowler WC, Fischel-Ghodsian N. Screening for mtDNA diabetes mutations in Pima Indians with NIDDM. *Am J Med Genet*. 1995 Mar 27;56(2):198-202.
- Sethi Reena, Sethi Arun, Lokwani Paryl, Chalwade Manisha Goldenhar Syndrome *Apollo medicine* 12 (2015)60-70
- Seviour KB, Hatamochi A, Stewart IA, Bykhovskaya Y, Allen-Powell DR, FischelGhodsian N, Maw MA. Mitochondrial A7445G mutation in two pedigrees with palmoplantar keratoderma and deafness. *Am J Med Genet*. 1998 Jan 13;75(2):179-85.
- Simon Angeli, Xi Lin, Xue Zhong Liu Genetics of Hearing and Deafness *Anat Rec (Hoboken)*, 2012 November;295(11):1812-1829
- Smith AG, Heath JK, Donaldson DD et al. Inhibition of pluripotential embryonic stem cell differentiation by purified polypeptides. *Nature* 336:688–690, 1988
- Spinazzola A, Zeviani M. Disorders of nuclear-mitochondrial intergenomic signaling. *Gene*. 2005 Jul 18;354:162-8.
- Sudoyo H, Suryadi H, Lertrit P, Pramoongjago P, Lyrawati D, Marzuki S. Asian-specific mtDNA backgrounds associated with the primary G11778A mutation of Leber's hereditary optic neuropathy. *J Hum Genet*. 2002;47(11):594-604.
- Sue CM, Tanji K, Hadjigeorgiou G, Andreu AL, Nishino I, Krishna S, Bruno C, Hirano M, Shanske S, Bonilla E, Fischel-Ghodsian N, DiMauro S, Friedman R. Maternally inherited hearing loss in a large kindred with a novel T7511C mutation in the mitochondrial DNA tRNA(Ser(UCN)) gene. *Neurology*. 1999 Jun 10;52(9):1905-8.
- Sutovsky P, Moreno RD, Ramalho-Santos J, Dominko T, Simerly C, Schatten G. Ubiquitin tag for sperm mitochondria. *Nature*. 1999 Nov 25;402(6760):371-2.
- T. Iliades, N. Eleftheriades V. Iliadou A. Pampanos N. Voyiatzis, J. Economides P. Leotsakos P. Neou M. Tsakanikos T. Antoniadis I. Konstantopoulou D. Yannoukakos M. Grigoriadou A. Skevas, M.B. Petersen Prelingual Nonsyndromic Hearing Loss in Greece, *ORL* 2002;64:321-323

- T.Friedmann, "A brief history of genetherapy," *Nature Genetics*, vol.2, no.2, pp.93–98, 1992.
- T.Iizuka, K.Kamiya, S.Gotoh et al., "Perinatal GJB2 gene transfer rescues hearing in a mouse model of hereditary deafness," *Human Molecular Genetics*, vol.24, no.13, pp.3651–3661, 2015.
- Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 131:861–872, 2007
- Tang Z-H, Chen J-R, Zheng J et al. Genetic correction of induced pluripotent stem cells from a deaf patient with MYO7A mutation results in morphologic and functional recovery of the derived hair cell-like cells. *Stem Cells Transl Med* 5:561–571, 2016
- Tessa A, Giannotti A, Tieri L, Vilarinho L, Marotta G, Santorelli FM. Maternally inherited deafness associated with a T1095C mutation in the mtDNA. *Eur J Hum Genet*. 2001 Feb;9(2):147-9.
- Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 282:1145–1147, 1998
- Thomson JA, Itskovitz-eldor J, Shapiro SS et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* (80-) 1145, 2007
- Thyagarajan D, Bressman S, Bruno C, Przedborski S, Shanske S, Lynch T, Fahn S, DiMauro S. A novel mitochondrial 12SrRNA point mutation in parkinsonism, deafness, and neuropathy. *Ann Neurol*. 2000 Nov;48(5):730-6.
- Torroni A, Campos Y, Rengo C, Sellitto D, Achilli A, Magri C, Semino O, García A, Jara P, Arenas J, Scozzari R. Mitochondrial DNA haplogroups do not play a role in the variable phenotypic presentation of the A3243G mutation. *Am J Hum Genet*. 2003 Apr;72(4):1005-12.
- Trainor Paul A, Dixon Jill, Dixo Michael J Treacher-Collins syndrome: etiology, pathogenesis, and prevention *European Journal of Human Genetics* 17, 275-283(2009)
- Uhl EW & Warner NJ. Mouse models as predictors of human responses: evolutionary medicine. *Curr Pathobiol Rep* 3:219–223, 2015
- Upholt WB, Dawid IB. Mapping of mitochondrial DNA of individual sheep and goats: rapid evolution in the D loop region. *Cell*. 1977 Jul;11(3):571-83.
- Usami S, Abe S, Akita J, Namba A, Shinkawa H, Ishii M, Iwasaki S, Hoshino T, Ito J, Doi K, Kubo T, Nakagawa T, Komiyama S, Tono T, Komune S. Prevalence of mitochondrial gene mutations among hearing impaired patients. *J Med Genet*. 2000 Jan;37(1):38-40.

- Vallino-Napoli, LD Audiologic and otologic characteristics of Pferiffer syndrome Cleft Palate Craniofac. J. 33:524-529,1996
- Van Camp G, Smith RJ. Hereditary Hearing Loss Homepage The Authors, Hereditary Hearing Loss Homepage. 2018
- Van Camp G, Willems PJ, Smith RJ. Nonsyndromic hearing impairment: unparalleled heterogeneity. Am J Hum Genet. 1997 Apr; 60(4):758-64.
- Van den Ouweland JM, Lemkes HH, Ruitenbeek W, Sandkuijl LA, de Vijlder MF, Struyvenberg PA, van de Kamp JJ, Maassen JA. Mutation in mitochondrial Trna (Leu) (UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. Nat Genet. 1992 Aug; 1(5):368-71.
- Vilkki J, Savontaus ML, Nikoskelainen EK. Segregation of mitochondrial genomes in a heteroplasmic lineage with Leber hereditary optic neuroretinopathy. Am J Hum Genet. 1990 Jul; 47(1):95-100.
- Vona Barbara, Nanda Indrajit, Hofrichter Michaela A.H., Shehata-Dieler Wafaa, Haaf Thomas Non-syndromic hearing loss gene identification: A brief history and glimpse into the future Mollecular and Cellular probes 29(2015) 260-270
- W. Qi, D. Ding, H. Zhu et al., "Efficient siRNA transfection to the inner ear through the intact round window by a novel proteidic delivery technology in the chinchilla," GeneTherapy, vol.21,no.1, pp.10–18, 2014.
- Wallace DC, Ye JH, Neckelmann SN, Singh G, Webster KA, Greenberg BD. Sequence analysis of cDNAs for the human and bovine ATP synthase beta subunit: mitochondrial DNA genes sustain seventeen times more mutations. Curr Genet. 1987;12(2):81-90.
- Wallace DC. Mitochondrial DNA sequence variation in human evolution and disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 1994 Sep 13;91(19):8739-46.
- Wang Q, Ito M, Adams K, Li BU, Klopstock T, Maslim A, Higashimoto T, Herzog J, Boles RG. Mitochondrial DNA control region sequence variation in migraine headache and cyclic vomiting syndrome. Am J Med Genet A. 2004 Nov 15;131(1):50-8.
- Wang Q, Li QZ, Han D, Zhao Y, Zhao L, Qian Y, Yuan H, Li R, Zhai S, Young WY, Guan MX. Clinical and molecular analysis of a four-generation Chinese family with aminoglycoside-induced and nonsyndromic hearing loss associated with the mitochondrial 12S rRNA C1494T mutation. Biochem Biophys Res Commun. 2006 Feb 10;340(2):583-8.
- Wang Q, Li R, Zhao H, Peters JL, Liu Q, Yang L, Han D, Greinwald JH Jr, Young WY, Guan MX. Clinical and molecular characterization of a Chinese patient with auditory

neuropathy associated with mitochondrial 12S rRNA T1095C mutation. *Am J Med Genet A*. 2005 Feb 15;133A(1):27-30.

- Warren L, Manos PD, Ahfeldt T et al. Highly efficient reprogramming to pluripotency and directed differentiation of human cells with synthetic modified mRNA. *Cell Stem Cell* 7:618–630, 2010
- White PM, Doetzlhofer A, Lee YS et al (2006) Mammalian cochlear supporting cells can divide and transdifferentiate into hair cells. *Nature* 441:984–987, 2006
- White SL, Collins VR, Wolfe R, Cleary MA, Shanske S, DiMauro S, Dahl HH, Thorburn DR. Genetic counseling and prenatal diagnosis for the mitochondrial DNA mutations at nucleotide 8993. *Am J Hum Genet*. 1999 Aug;65(2):474-82.
- Wright S. *Evolution and the genetics of populations*. University of Chicago Press, Chicago.
- Wu DK & Kelley MW. *Molecular mechanisms of inner ear development*. Cold Spring Harb Perspect Biol 4:a008409, 2012
- www.hereditaryhearingloss.org
- www.khanacademy.org
- www.omim.org
- Xing G, Chen Z, Wei Q, Tian H, Li X, Zhou A, Bu X, Cao X. Maternally inherited nonsyndromic hearing loss associated with mitochondrial 12S rRNA A827G mutation in a Chinese family. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 Jun 16; 344(4):1253-7.
- Y.Shu, Y.Tao, and Z.Wang, "Identification of Adeno-associated viral vectors (AAV) that target neonatal and adult mammalian inner ear cell subtypes," *Human Gene Therapy*, vol.27, no.9, pp. 687–699, 2016.
- Y.Takada, L.A.Beyer, D.L.Swidorski et al., "Connexin 26 null mice exhibit spiral ganglion degeneration that can be blocked by BDNF gene therapy," *Hearing Research*, vol.309, pp.124–135, 2014.
- Yang Y, Gehrke S, Haque ME, Imai Y, Kosek J, Yang L, Beal MF, Nishimura I, Wakamatsu K, Ito S, Takahashi R, Lu B. Inactivation of *Drosophila* DJ-1 leads to impairments of oxidative stress response and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Sep 20; 102(38):13670-5.
- Yao YG, Salas A, Bravi CM, Bandelt HJ. A reappraisal of complete mtDNA variation in East Asian families with hearing impairment. *Hum Genet*. 2006 Jun; 119(5):505-15.
- Yoshikawa M & Oujii Y. Induction of inner ear hair cells from mouse embryonic stem cells in vitro. *Methods Mol Biol*. 1516:257–267, 2016

- Yildirim A, Bayazit, Metin Yilmaz An Overview of Hereditary Hearing Loss ORL 2006;68:57-63
- Young WY, Zhao L, Qian Y, Li R, Chen J, Yuan H, Dai P, Zhai S, Han D, Guan MX. Variants in mitochondrial tRNAGlu, tRNAArg, and tRNAThr may influence the phenotypic manifestation of deafness-associated 12S rRNA A1555G mutation in three Han Chinese families with hearing loss. Am J Med Genet A. 2006 Oct 15; 140(20):218897.
- Zhao L, Young WY, Li R, Wang Q, Qian Y, Guan MX. Clinical evaluation and sequence analysis of the complete mitochondrial genome of three Chinese patients with hearing impairment associated with the 12S rRNA T1095C mutation. Biochem Biophys Res Commun. 2004 Dec 24;325(4):1503-8.