



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ
ΩΤΟΡΙΝΟΛΑΡΥΓΓΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΩΤΟΡΙΝΟΛΑΡΥΓΓΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ
ΚΑΙ
ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΣΤΑΥΡΟΥ Κ. ΝΤΟΥΜΑΖΙΟΥ
ΩΤΟΡΙΝΟΛΑΡΥΓΓΟΛΟΓΟΥ**

ΙΩΑΝΝΙΝΑ – 2010



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ
ΩΤΟΡΙΝΟΛΑΡΥΓΓΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΩΤΟΡΙΝΟΛΑΡΥΓΓΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ
ΚΑΙ
ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΣΤΑΥΡΟΥ Κ. ΝΤΟΥΜΑΖΙΟΥ
ΩΤΟΡΙΝΟΛΑΡΥΓΓΟΛΟΓΟΥ**

ΙΩΑΝΝΙΝΑ – 2010

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα (Νόμος 5343/32 ,άρθρο 202,παράγραφος 2)

Ημερομηνία αίτησης του κ. Ντουμάζιου Σταύρου: 12-1-2005

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 5514/29-3-2005

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Ασημακόπουλος Δημήτριος Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας

Μέλη

Δρόσος Αλέξανδρος Καθηγητής Παθολογίας-Ρευματολογίας

Ελισάφ Μωσής Καθηγητής Παθολογίας

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 5-4-2005

«Ωτορινολαρυγγολογικές εκδηλώσεις και ρευματοειδής αρθρίτιδα»

ΛΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 6667/22-9-2009

1. Ασημακόπουλος Δημήτριος Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων
2. Δρόσος Αλέξανδρος Καθηγητής Παθολογίας-Ρευματολογίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων
3. Ελισάφ Μωσής Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων
4. Μιχαήλ Βενετσάνος Καθηγητής Ψυχιατρικής Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων
5. Παπαδόπουλος Γεώργιος Καθηγητής Ανασθησιολογίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων
6. Εξαρχάκος Γεώργιος Αναπληρωτής Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων
7. Ασπρούδης Ιωάννης Γιακώβος Καθηγητής Οφθαλμολογίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων

Υγκριση Αξιολογητικής Αιτιολογίας με βαθμό «Λίαν Καλά» στις 1-11-2010

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Γουδέβενος Ιωάννης

Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας

Η Γραμματεία της Σχολής

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΣΒΗΝΤΖΟΥΣ-ΡΗ-ΖΩΠ



ΠΡΟΛΟΓΟΣ - ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

**Ευχαριστώ θερμά τον καθηγητή μου Δημήτριο Α.Ασημακόπουλο για την καθοριστική – ουσιαστική συμβολή του στην εκπόνηση της Διδακτορικής αυτής Διατριβής, επίσης τους Καθηγητές κκ. Αλέξανδρο Δρόσο και Μωυσή Ελισάφ για τη συμβολή τους, καθώς και τους συναδέλφους Δημήτριο Τσιούρη, Γώγο Γεώργιο και Αικατερίνη Σακελλαρίου για την πολύτιμη βοήθειά τους.
Ευχαριστώ ακόμη την οικογένειά μου για τη στήριξη που μου προσέφερε.**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

<i>Ρευματοειδής Αρθρίτιδα</i>	3
Εισαγωγή –Επιδημιολογία.....	3
Κλινικά χαρακτηριστικά-κλινική εικόνα.....	6
Εργαστηριακά ευρήματα.....	9
Διάγνωση –Διαφορική Διάγνωση-Διαγνωστικά κριτήρια.....	10
Παθοφυσιολογία-Γενετική προδιάθεση.....	11
Παθολογοανατομικές βλάβες	12
Ο ρόλος των T-λεμφοκυττάρων.....	13
Ο ρόλος των μακροφάγων και των ινοβλαστών.....	14
Ο ρόλος των B-λεμφοκυττάρων.....	15
Ο ρόλος των κυτταροκινών.....	16
Ο ρόλος της έμφυτης ανοσίας	17
Ο ρόλος των μεταλλοπρωτεϊνών	18
<i>Θεραπεία</i>	19-23
Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη.....	19
Κορτικοειδή -Τροποποιητικά της νόσου φάρμακα.....	20
Βιολογικοί παράγοντες	21
Αντί-TNFα παράγοντες	21
Αναστολέας του υποδοχέα της IL-1- Νεώτεροι βιολογικοί παράγοντες.....	22
<i>Ανατομία–Φυσιολογία</i>	25
1.Ανατομία λάρυγγος	25
Χόνδροι-Αρθρώσεις του λάρυγγα.....	26
Μύες-Αγγεία-Νεύρα του λάρυγγα.....	27
2.Ανατομία ρινός	28
Εξωτερική μύτη.....	28
Ρινικές θαλάμεις.....	29
3.Ανατομία του αυτιού.....	31
Περιφερικό τμήμα.....	32-41
Μέσο ούς –ευσταχιανή σάλπιγγα.....	35
Τυμπανικός υμένας –κοίλο του τυμπάνου.....	34
Ακουστικά οστά και μύες του κοίλου του τυμπάνου.....	35
Έσω ους ή λαβύρινθος.....	36
Αίθουσα - ημικύκλιοι σωλήνες.....	37
Κοχλίας	38
Έσω ακουστικός πόρος.....	41
Στοιχεία φυσιολογίας λάρυγγος	43
Φυσιολογία ρινός και παραρρινίων	44
Φυσιολογία του οργάνου της ακοής	44
Κεντρική ακουστική οδός	49

Λειτουργική εξέταση της ακοής-ακουομετρία	49
1. Τονική ακουομετρία	49
2. Τυμπανομετρία	52
Ωτοακουστικές εκπομπές	55
Προκλητά ακουστικά δυναμικά ακουστικού νεύρου-εγκεφαλικού στελέχους ...	56
Λειτουργία του οργάνου της ισορροπίας και του προσανατολισμού του ανθρώπου στο χώρο.....	57
Κλινική και πειραματική εξέταση του στατικού οργάνου	59
Ωτορινολαρυγγολογικές εκδηλώσεις ρευματοειδούς αρθρίτιδας	61-66
A) Εισαγωγή.....	61
B) Λάρυγγας.....	61
Γ) Ούς.....	63
Δ) Ρις.....	64
E) ΑΜΣΣ- Λοιπές εκδηλώσεις.....	65

Π.ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σκοπός της μελέτης	69
Ασθενείς και μέθοδοι.....	69
Τεχνικές της μελέτης μας	70
Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης	72-93
Γραφική απεικόνιση.....	75-77
Αποτελέσματα	95
Συζήτηση	97-108
Συμπεράσματα.....	109-110
Περίληψη.....	111
Summary.....	115
Βιβλιογραφία.....	117-124

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΩΤΟΡΙΝΟΛΑΡΥΓΓΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Εισαγωγή

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μια χρόνια συστηματική ,φλεγμονώδης ,αυτοάνοση νόσος ,άγνωστης αιτιολογίας (76,112) που προσβάλλει παγκοσμίως το 0,5-1% του γενικού πληθυσμού ,κυρίως γυναίκες .Γενετικοί ,ορμονικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες φαίνεται ότι παίζουν ρόλο στην έναρξη ,εγκατάσταση και διαίωνιση της φλεγμονής .Η κλινική της πορεία ποικίλλει .Χαρακτηρίζεται από υφέσεις και εξάρσεις καταλήγοντας σε σοβαρή νοσηρότητα και θνητότητα .Προσβάλλει κυρίως τον αρθρικό υμένα των διαρθρώσεων και οδηγεί σε διάβρωση του αρθρικού χόνδρου και του υποκείμενου οστού οδηγώντας τελικά σε αρθρική καταστροφή .Ως συστηματική νόσος προσβάλλει και αρκετά όργανα πέραν των αρθρώσεων και εμφανίζει έτσι πολυάριθμες εξωαρθρικές εκδηλώσεις .

Επιδημιολογία

Αρκετές μελέτες έχουν περιγράψει την επίπτωση και τον επιπολασμό της ΡΑ ,υποδεικνύοντας αξιοσημείωτη ποικιλία στην εμφάνιση της νόσου μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών .Επίσης διάφοροι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζουν τις γεωγραφικές και τοπικές παραλλαγές στην εμφάνιση και την έκφραση της νόσου .Γενικά η επίπτωση και ο επιπολασμός της ΡΑ είναι γνωστά από μελέτες στη Βόρεια Ευρώπη ,στις ΗΠΑ ,αλλά και σε διάφορες χώρες της Μεσογείου .Η ετήσια επίπτωση της νόσου στη Βόρεια Αμερική και τις Βόρειες Ευρωπαϊκές χώρες ποικίλλει μεταξύ 20 και 50 περιστατικών ανά 100.000 κατοίκους .Μόνο σε λίγες μελέτες από χώρες της νότιας Ευρώπης αναφέρεται επίπτωση της ΡΑ που κυμαίνεται από 10 μέχρι 20 νέα περιστατικά ανά 100.000 κατοίκους .(107,1,122,48,117,55,30)

Οι μελέτες για τον επιπολασμό της ΡΑ που πραγματοποιήθηκαν σε χώρες της Βόρειας Ευρώπης και της Βόρειας Αμερικής παρουσιάζουν τον επιπολασμό από 0,5 μέχρι 1,1 % (107,1,48,114,123,100).Υψηλότερος είναι ο επιπολασμός στους αυτόχθονες Αμερικάνους .Στην πλειονότητα των μελετών από χώρες της νότιας Ευρώπης ,ο επιπολασμός της ΡΑ κυμαίνεται από 0,3 έως 0,7 % (30,7,20,24,109,121,28).Τα χαμηλότερα ποσοστά (από 0,00% έως 0,6%) έχουν αναφερθεί σε μερικούς Ασιατικούς και Αφρικάνικους πληθυσμούς

(113) Σε μια επιδημιολογική μελέτη για τη ΡΑ στην Ελλάδα, ο επιπολασμός της νόσου στη Βορειοδυτική χώρα βρέθηκε να είναι 0,5% στις γυναίκες και 0,2% στους άνδρες (29). Στον πίνακα 1 συνοψίζεται ο επιπολασμός και η επίπτωση της ΡΑ στις διάφορες χώρες της βόρειας και της νότιας Ευρώπης, καθώς και στις ΗΠΑ.

Πίνακας 1. Ποσοστά επίπτωσης και επιπολασμού της ΡΑ (περιστατικά ανά 100 κατοίκους).		
Πληθυσμός	Ποσοστά επιπολασμού	Ποσοστά επίπτωσης
Βόρεια Αμερική		
• ΗΠΑ (γενικός πληθυσμός)	0.9-1.1	0.02-0.07
• ΗΠΑ (αυτόχθονες Αμερικανοί)	5.3-6.0	0.09-0.89
Βόρεια Ευρώπη		
• Αγγλία	0.8-1.10	0.02-0.04
• Φινλανδία	0.8	0.03-0.04
• Σουηδία	0.5-0.9	
• Νορβηγία	0.4-0.5	0.02-0.03
• Ολλανδία	0.9	0.05
• Δανία	0.9	
• Ιρλανδία	0.5	
Νότια Ευρώπη		
• Ισπανία	0.5	
• Γαλλία	0.6	0.01
• Ιταλία	0.3	
• Ελλάδα	0.3-0.7	0.02
• Βουλγαρία	0.9	
• Γιουγκοσλαβία	0.2	

(Μουτσόπουλος Χ, Ντούνης Ε. Το Ρευματοειδές πόδι: Επιστημονικές Εκδόσεις Παριζιάνου, Αθήνα 2006)

Η κλινική έκφραση της ΡΑ παρουσιάζει διαφορές σε διαφορετικούς πληθυσμούς. Η νόσος φαίνεται ότι παρουσιάζει ηπιότερη κλινική και ακτινογραφική εικόνα στους πληθυσμούς της βόρειας Ευρώπης. Επίσης σύμφωνα με μελέτες οι Έλληνες ασθενείς

παρουσιάζουν ηπιότερη νόσο κλινικά ,λιγότερες εξωαρθρικές εκδηλώσεις και ηπιότερη αρθρική καταστροφή σε σύγκριση με τους Άγγλους .

Αποτελεί κοινή ομολογία ότι η ΡΑ είναι πολυπαραγοντική νόσος και η εμφάνιση και η σοβαρότητά της σχετίζονται τόσο με γενετικούς όσο και με περιβαλλοντικούς παράγοντες .Από επιδημιολογικά δεδομένα πιθανολογείται ότι γενετικοί παράγοντες σχετίζονται με τη νόσο .Μελέτες σε δίδυμους αδελφούς με ΡΑ και οικογένειες ασθενών δημιουργούν την ισχυρή υπόνοια ότι ο κίνδυνος της ασθένειας συγγενών προσβεβλημένων ατόμων επηρεάζεται από κοινούς γενετικούς παράγοντες .Τα τελευταία χρόνια ,σημαντικά στοιχεία έχουν συγκεντρωθεί για τη σχέση του αλληλόμορφου γονιδίου του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας HLA-DRβ1 με την επιθετικότητα ,την έκφραση και τη σοβαρότητα της νόσου .(142) Επίσης ,ο ρόλος άλλων γονιδίων έχει διευκρινιστεί και έχει συσχετισθεί με τη νόσο .Μερικές μελέτες υποδεικνύουν τη σχέση μεταξύ κάποιων αλληλόμορφων γονιδίων του παράγοντα νέκρωσης του όγκου-α (TNFα) και της εμφάνισης και της σοβαρότητας της ΡΑ , ενώ άλλες δεν επιβεβαίωσαν αυτές τις συσχετίσεις .Ωστόσο ,οι γενετικές συσχετίσεις της ΡΑ μάλλον φαίνεται ότι διαφέρουν στο υ πληθυσμο υ της νόσας Ευρώπης από της βόρειας Ευρώπης και των ΗΠΑ (142,52).Παρόλο που τα διαθέσιμα γενετικά στοιχεία δεν προσδιορίζουν με σαφήνεια το ρόλο των γενετικών παραγόντων στην επιδεκτικότητα και τη σοβαρότητα της νόσου ,η επίδρασή τους στην επιδημιολογία της ΡΑ είναι γενικά αποδεκτή .Οι αξιοσημείωτες διαφορές που παρατηρούνται στην επίπτωση και τον επιπολασμό της ΡΑ ανάμεσα σε διαφορετικούς πληθυσμούς ή εθνικές ομάδες μπορούν εν μέρει να εξηγηθούν από γενετικές διαφορές στην περιοχή του μέγιστου συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας ,καθώς και από διαφορές στον επιπολασμό του αλληλόμορφου γονιδίου σε διαφορετικούς πληθυσμούς και εθνικές ομάδες (142,16,60,13).

Οι ιδιαίτεροι κλιματολογικοί και διατροφικοί παράγοντες επίσης , είναι πιο πιθανό να σχετίζονται με τη χαμηλότερη επίπτωση και την ηπιότερη της ΡΑ στη Νότια Ευρώπη .Οι ηπιότερες κλιματολογικές συνθήκες και η ανοσοκατασταλτική δράση της υπεριώδους ακτινοβολίας σε χώρες της Μεσογείου έχουν συζητηθεί ως πιθανοί προστατευτικοί παράγοντες για την ανάπτυξη και κλινική έκφραση της ΡΑ στους πληθυσμούς των χωρών αυτών (133).Υπάρχουν ακόμη στοιχεία για τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες του λαδιού της ελιάς και της ευρύτερης κατανάλωσής του στις μεσογειακές χώρες απ ότι σε χώρες της βόρειας Ευρώπης ή της Βόρειας Αμερικής .(76,112,2)

Επιπρόσθετα στις χώρες της Μεσογείου ,η αυξημένη κατανάλωση ψαριών μπορεί να τροποποιεί την κλινική έκφραση της ΡΑ .Το λάδι των ψαριών είναι πλούσιο σε ωμέγα -3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα ,ουσίες με αντιφλεγμονώδη δράση(115,70,74,25).Ωστόσο ,οι περιβαλλοντικές διαφορές είναι πολλές και θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν και άλλους παράγοντες ,που πιθανά σχετίζονται με τις διαφορές που παρατηρούνται στην εμφάνιση και τη σοβαρότητα της νόσου στις διάφορες γεωγραφικές περιοχές (76,112,2,30,115,70,74,25) .

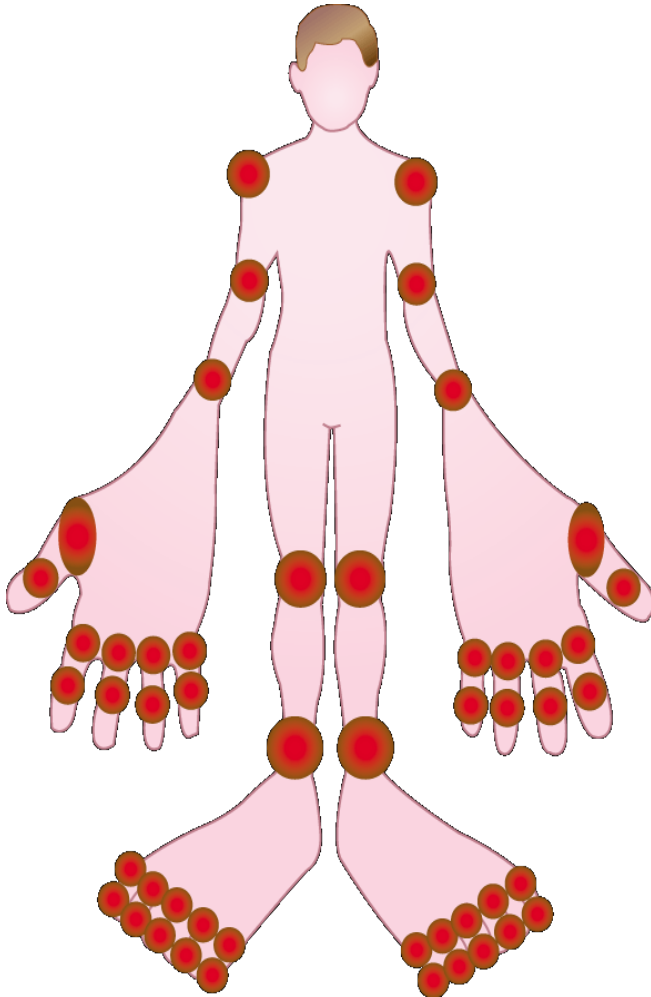
Κλινικά χαρακτηριστικά

A)Κλινική εικόνα

Η ΡΑ είναι χρόνια φλεγμονώδης νόσος που προσβάλλει τον αρθρικό υμένα ,οδηγώντας σε αρθρικές βλάβες και καταστροφή των οστών. Είναι δυνατόν ,εφ όσον παραμείνει αθεράπευτη ,να προκαλέσει σοβαρή ανικανότητα και αυξημένη θνητότητα (76,112,2).

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της ΡΑ ποικίλουν .Ο πλέον συνήθης τρόπος εμφάνισής της είναι η εκδήλωση των συμπτωμάτων της νόσου σε περίοδο λίγων εβδομάδων ή λίγων μηνών .Μπορεί να εμφανισθεί ακόμα ως οξεία πολυαρθρίτιδα σε διάστημα λίγων ημερών ή εβδομάδων , και σπάνια ως οξεία μονοαρθρίτιδα (144,50).

Προσβάλλει περισσότερο τις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες σε αναλογία 2-3:1 .Εμφανίζεται σε όλες τις ηλικίες ,με μέση ηλικία εκδήλωσης την ηλικία των 50-60 ετών .Προσβάλλονται οι μικρές αρθρώσεις των άνω και κάτω άκρων και κυρίως οι καρποί ,οι μετακαρποφαλαγγικές ,οι εγγύς φαλαγγοφαλαγγικές ,οι ποδοκνημικές και οι μεταταρσιοφαλαγγικές (ΜΤΦ) αρθρώσεις .Δυνητικά μπορεί να προσβληθούν όλες οι διαρθρώσεις ,εκτός από τις άπω φαλαγγοφαλαγγικές αρθρώσεις .Από τον αξονικό σκελετό προσβάλλεται η αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Η πρωινή δυσκαμψία των άκρων χειρών , που είναι δυνατό να διαρκεί από λεπτά μέχρι ώρες , και ο πόνος των αρθρώσεων είναι τα πρώιμα συμπτώματα της νόσου .Η προσβολή των αρθρώσεων είναι συμμετρική και συνήθως προσβάλλονται περισσότερες από τρεις ομάδες αρθρώσεων(εικόνα 1) .Τα κλινικά σημεία της φλεγμονής μπορεί να είναι αμβληγρά και συχνά υποκειμενικά .Η κλινική εικόνα των προσβεβλημένων αρθρώσεων εκφράζεται με οίδημα ,θερμότητα ,ευαισθησία στην πίεση ή κατά την κίνηση των αρθρώσεων ή/ και ελαττωμένη κινητικότητα αυτών(83) .



(Εικόνα 1)

(Healthline com)

Η ΡΑ είναι ως γνωστό συστηματική νόσος και αρκετοί ασθενείς παρουσιάζουν γενικευμένη κακουχία ,εύκολη κόπωση ,απώλεια βάρους και σπανιότερα δεκατική πυρετική κίνηση .Οι πλέον συχνές εξωαρθρικές εκδηλώσεις της νόσου είναι τα υποδόρια ρευματοειδή οζίδια .Αυτά αναπτύσσονται μεμονωμένα ή κατά αρθροίσεις κατά μήκος των τενόντιων ελύτρων και των ορογόνων θυλάκων .Οι συχνότερες θέσεις στις οποίες

αναπτύσσονται τα υποδόρια οζίδια είναι τα σημεία πίεσης ,όπως οι εκτατικές επιφάνειες των αντιβράχιων και των άκρων χεριών .Άλλες εξωαρθρικές εκδηλώσεις της νόσου παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2 Εξωαρθρικές εκδηλώσεις ρευματοειδούς αρθρίτιδας.	
Προσβολή δέρματος Υποδόρια ρευματοειδή οζίδια Φαινόμενο Raynaud Πορφύρα Νεκρωτική αγγειίτιδα	Προσβολή οφθαλμών Ξηρή κερατοεπιπεφυκίτιδα* Σκληρίτιδα Επισκληρίτιδα Χοριοειδίτιδα Διατιτραίνουσα σκληρομαλάκυνση
Προσβολή πνευμόνων Πλευρίτιδα Αποφρακτική βρογχολίτιδα Ρευματοειδής πνεύμονας Σύνδρομο Carlan Διάμεση πνευμονική νόσος	Προσβολή νευρικού συστήματος Αστάθεια ΑΜΣΣ Παγίδευση περιφερικών νεύρων Πολλαπλή μονονευρίτιδα Αγγειίτιδα ΚΝΣ.
Προσβολή καρδιάς Περικαρδίτιδα Μυοκαρδίτιδα Ενδοκαρδίτιδα Διαταραχές αγωγιμότητας Αγγειίτιδα στεφανιαίων Αορτίτιδα	Προσβολή νεφρών Εστιακή και τμηματική ΣΝ Διάμεση νεφρίτιδα Μεμβρανώδης ΣΝ (παρενέργεια: χρυσού, D-πενικιλλαμίνης)

* Ξηρή κερατοεπιπεφυκίτιδα, με ξηροστομία ή υποτροπιάζουσα διόγκωση παρωτίδων προσδιορίζουν το δευτεροπαθές σύνδρομο Sjögren. ΑΜΣΣ = αυχενική μοίρα σπονδυλικής στήλης, ΚΝΣ = κεντρικό νευρικό σύστημα, ΣΝ = σπειραματονεφρίτιδα.

(Μουτσόπουλος Χ,Ντούνης Ε.Το Ρευματοειδές πόδι:Επιστημονικές Εκδόσεις Παριζιάνου,Αθήνα 2006)

Η ΡΑ θα πρέπει να αντιμετωπίζεται άμεσα και αποτελεσματικά ,γιατί η καθυστέρηση στην έναρξη της θεραπείας οδηγεί στην καταστροφή των αρθρώσεων και των οστών .Μελέτες έχουν δείξει ότι οι οστικές διαβρώσεις παρατηρούνται ήδη από τους πρώτους μήνες της νόσου ,με αποτέλεσμα παραμορφώσεις και αγκυλώσεις των αρθρώσεων .Με την πάροδο του χρόνου και εφόσον η θεραπευτική αντιμετώπιση της ΡΑ δεν είναι ικανοποιητική ,παρατηρείται ωλένια απόκλιση των αρθρώσεων των άκρων ,ρήξη τενόντων ,παραμορφώσεις των δακτύλων δίκην κύκνου και παραμορφώσεις δίκην κουμπότρυπας (144) .

Επειδή οι αρθρώσεις των κάτω άκρων φέρουν το βάρος του σώματος ,η προσβολή των άκρων ποδών και των ποδοκνημικών προκαλεί μεγαλύτερη δυσλειτουργία και πόνο από την προσβολή των αρθρώσεων των άνω άκρων .Σε κατιούσα σειρά συχνότητας ,η ΡΑ προσβάλλει χαρακτηριστικά τις ΜΤΦ ,τις αστραγαλοσκαφοειδικές και τις ποδοκνημικές αρθρώσεις .

B)Εργαστηριακά ευρήματα

Η ΡΑ χαρακτηρίζεται συνήθως από ορθόχρωμη ,ορθοκυτταρική αναιμία χρονίας νόσου ,εκτός αν επιπλέκεται από άλλους παράγοντες όπως απώλεια αίματος ,κακή διατροφή ,λοιμώξη ,καταστολή του μυελού ή αιμόλυση από φάρμακα, οπότε μπορεί να παρατηρηθεί αναιμία υπόχρωμη-μικροκυτταρική. Κατ αρχάς παρατηρείται ,διαταραχή στη χρήση του σιδήρου ,όπως φαίνεται από τις ελαττωμένες συγκεντρώσεις σιδήρου και τρανσφερίνης στον ορό .Έχουν βρεθεί επίσης μειωμένα επίπεδα ερυθροποιητίνης ,ελαττωμένη απάντηση του μυελού στην ερυθροποιητίνη και αναποτελεσματική ερυθροποίηση .Επιπρόσθετοι παράγοντες περιλαμβάνουν αυξημένη φαγοκυττάρωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων στους λεμφαδένες ή ακόμα και στον αρθρικό υμένα .Ο βαθμός της αναιμίας σχετίζεται με την ενεργότητα της νόσου .

Η θρομβοπενία είναι σπάνια στη ΡΑ και αν υπάρχει τότε σχετίζεται με φάρμακα ή συμβαίνει στα πλαίσια του συνδρόμου Felty (σε συνδυασμό με σπληνομεγαλία και λευκοπενία) .Αντίθετα η θρομβοκυττάρωση είναι συχνό εύρημα στην ενεργό αρθρίτιδα και αποτελεί συχνά δείκτη οξείας φάσης .Πράγματι ,ο βαθμός της θρομβοκυττάρωσης συσχετίζεται με τον αριθμό των αρθρώσεων με ενεργό υμενίτιδα ,όπως και με εξωαρθρικές εκδηλώσεις .Η θρομβοκυττάρωση της ΡΑ δεν προδιαθέτει σε θρομβωτικά επεισόδια .Η ηωσινοφιλία επίσης συνδέεται ορισμένες φορές με εξωαρθρικές εκδηλώσεις αλλά η παθογένειά της δεν είναι γνωστή .Συσχετίζεται με αυξημένο τίτλο ρευματοειδούς παράγοντα (83).

Η ενεργός ΡΑ συνδέεται σε αύξηση των ηπατικών ενζύμων και κυρίως της οξαλοξικής τρανσαμινάσης και της αλκαλικής φωσφατάσης .Τα ευρήματα αυτά συμβαδίζουν με την αναιμία ,τη θρομβοκυττάρωση και την αυξημένη ΤΚΕ .Εφόσον ελεγχθεί η νόσος υποχωρούν .Επίσης πολλά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ΡΑ επηρεάζουν την ηπατική λειτουργία .Οι ασθενείς οι οποίοι θεραπεύονται χρονίως με φάρμακα τα οποία μεταβολίζονται στο ήπαρ όπως η μεθοτρεξάτη ,λεφλουνομίδη αλλά και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ,θα πρέπει να υποβάλλονται σε περιοδικό έλεγχο της ηπατικής τους λειτουργίας.

Οι πρωτεΐνες οξείας φάσης περιλαμβάνουν την ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ) ,τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) ,τη σεουλοπλασμίνη ,πρωτεΐνες του συμπληρώματος ,το ινωδογόνο ,την α1 αντιθρυψίνη ,τη φερίτινη και τις απτοσφαιρίνες .Οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες είναι η ΤΚΕ και η CRP .Στη ΡΑ οι πρωτεΐνες οξείας φάσης έχουν μικρή αξία στη διάκριση της πρώιμης ρευματοειδούς αρθρίτιδας από άλλες φλεγμονώδεις και μη αρθροπάθειες ,είναι όμως αρκετά χρήσιμες στην παρακολούθηση της ενεργότητας της νόσου (118,72) .Τα επίπεδα της CRP συνδέονται ακριβέστερα με την κλινική ενεργότητα της νόσου απ ότι η ΤΚΕ η οποία επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες.Η μέτρηση των επιπέδων των πρωτεϊνών οξείας φάσης έχει συνδεθεί με την εξέλιξη και την πρόγνωση των ασθενών με ΡΑ (99).Πράγματι ,η μόνιμη αύξηση των επιπέδων της CRP συσχετίζεται με την πρώιμη ακτινολογική επιδείνωση της νόσου .

Η ΡΑ είναι συστηματικό αυτοάνοσο νόσημα .Συνεπώς στον ορό των ασθενών αυτών κυκλοφορούν αυτοαντισώματα κατά ποικίλων αυτοαντιγόνων .Τα δυο κύρια αυτοαντισώματα που ανιχνεύονται είναι οι ρευματοειδείς παράγοντες και τα αντισώματα κατά κίτρουλλινιωμένων πολυπεπτιδίων .Τα αυτοαντισώματα αυτά ανιχνεύονται σε πρώιμα στάδια της νόσου ή μπορεί και να προϋπάρχουν της ενάρξεως αυτής .Εκτός από τη διαγνωστική τους αξία, ενδέχεται να συμμετέχουν και στην παθοφυσιολογία της νόσου ,ευοδώνοντας τη φλεγμονώδη απόκριση .Ο ρευματοειδής παράγων είναι θετικός σε ποσοστό 65-75% των ασθενών ,ενώ τα αυτοαντισώματα κατά κυκλικών

κιτρουλλινιωμένων πρωτεϊνών ανευρίσκονται στο 90-95% των ασθενών . Ωστόσο σε κανένα από τα γνωστά αυτοαντισώματα δεν έχει αποδοθεί κάποιος παθογενετικός ρόλος .Άλλα αυτοαντισώματα είναι αυτά κατά του κολλαγόνου τύπου II και άλλων πρωτεϊνών του χόνδρου ,κατά της πρωτεΐνης των χονδροκυττάρων gp39 ,της ινοδονεκτίνης ,των πρωτεϊνών stress και της καλπαστατίνης .Τέλος ,περίπου το 25-30% των ασθενών εμφανίζουν χαμηλό τίτλο αντιπυρηγικών αντισωμάτων ,τα οποία παράγουν συνήθως σιτική χρώση στον έμμεσο ανοσοφθορισμό (136,120).

Γ)Διάγνωση και διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση της νόσου θα πρέπει να γίνεται από άλλες χρόνιες φλεγμονώδεις ρευματικές παθήσεις ,όπως η ψωριασική αρθρίτιδα ,η μεταλοιομώδης αρθρίτιδα ,ο συστηματικός ερυθρεμάτωδης λύκος , το σκληρόδερμα και από ιογενείς οξείες λοιμώξεις ,όπως από τους παρβοϊούς .Η διάγνωση της RA είναι κυρίως κλινική και στηρίζεται στη συμμετρική προσβολή των προσβεβλημένων αρθρώσεων και στη χρονιότητα των συμπτωμάτων .Από το Αμερικάνικο Κολέγιο Ρευματολογίας έχουν θεσπιστεί κριτήρια ταξινόμησης όπως φαίνεται παρακάτω. Πέντε από τα 7 κριτήρια είναι κλινικά(8).Για τη διάγνωση της νόσου απαιτείται η ύπαρξη τεσσάρων εκ των επτά κριτηρίων .

Διαγνωστικά κριτήρια της RA ,

1. **Πρωινή δυσκαμψία :** Εντοπίζεται εντός και περίξ των αρθρώσεων ,διαρκεί τουλάχιστον 1 ώρα πριν τη μέγιστη βελτίωση .
2. **Αρθρίτιδα** σε τρεις ή περισσότερες αρθρικές περιοχές (δεξιά και αριστερή εγγύς φαλαγγικές (PIP) ,μετακαρπιοφαλαγγικές (MCP),καρποί ,αγκώνες ,γόνατα ,αστράγαλοι , μεταταρσοφαλαγγικές (MTP) :Οίδημα μαλακών μορίων ή υγρό (όχι οστική υπερανάπτυξη) παρατηρείται από τους κλινικούς ,ταυτόχρονα για 6 τουλάχιστον βδομάδες .
3. **Αρθρίτιδα** των αρθρώσεων του χεριού :Οίδημα στον καρπό ,τις MCP ή PIP αρθρώσεις για τουλάχιστον 6 βδομάδες .
- 4.**Συμμετρική αρθρίτιδα** :Ταυτόχρονη προσβολή των ίδιων αρθρικών περιοχών(ορίζεται στο 2) στις δύο πλευρές του σώματος (αμφοτερόπλευρη εντόπιση στις PIP,MCP ή MTP αρθρώσεις είναι αποδεκτή χωρίς απόλυτη συμμετρία) για 6 τουλάχιστον βδομάδες .
5. **Ρευματοειδή οζίδια** :Υποδόρια οζίδια πάνω από τις εκτατικές επιφάνειες των αρθρικών αποφύσεων ή στις απέναντι αρθρικές περιοχές μπορεί να παρατηρηθούν .
6. **Ρευματοειδής παράγοντας** :Ανιχνεύεται σε λιγότερο από 5% στην ομάδα ελέγχου .
7. **Ακτινολογικές αλλαγές** :Τυπικά ευρήματα της RA στις προσθιοπίσθιες περιοχές των χεριών και του καρπού : διαβρώσεις ή οστικές απασβεστώσεις εντοπισμένες μέσα ή πιο φανερά στις παρακείμενες περιοχές των προσβεβλημένων αρθρώσεων .

Τέσσερα (4) κριτήρια θα πρέπει να πληρούνται τουλάχιστον για την ταξινόμηση της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας . Ασθενείς με δύο κλινικά ευρήματα δεν αποκλείονται.

Παθοφυσιολογία

Όπως και στα περισσότερα χρόνια αυτοάνοσα συστηματικά νοσήματα, η εκδήλωση της RA πιστεύεται ότι οφείλεται στη συνέργεια πολλών γενετικών, αλλά και περιβαλλοντικών παραγόντων. Αν και η ακριβής αιτιοπαθογένεια της RA παραμένει ασαφής, τα τελευταία χρόνια έχει συντελεστεί σημαντική πρόοδος στην κατανόηση των μηχανισμών οι οποίοι συμμετέχουν στην αιτιοπαθογένεια της νόσου. Πολλά πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι τα προϊόντα των ενεργοποιημένων μακροφάγων που διηθούν τους αρθρικούς υμένες των ασθενών με RA επάγουν την τοπική υπερπαραγωγή φλεγμονωδών παραγόντων και καθοδηγούν τις καταστροφικές φλεγμονώδεις διαδικασίες. Μάλιστα, σε δεύτερο χρόνο, η χρόνια φλεγμονή επάγει τον μετασχηματισμό των αρθρικών ινοβλαστών σε επιθητικά κύτταρα που είναι ικανά να καταστρέφουν τους χόνδρους.

Από πολύ παλιά έχει υποτεθεί η συμμετοχή κάποιου λοιμώδους παράγοντα ως εκλυτικού αιτίου στην ανάπτυξη της RA. Παρόλο που μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν άμεσες αποδείξεις που θα μπορούσαν να τεκμηριώσουν αυτήν την άποψη, έμμεσες ενδείξεις υποστηρίζουν την πιθανή ανάμειξη κάποιου μικροοργανισμού (βακτήριο ή ιός) στην πρωταρχική επαγωγή της RA. Ωστόσο αν και βακτηριακό DNA ανιχνεύεται πολύ συχνά στον αρθρικό υμένα των ασθενών (137), δεν έχουν ποτέ αποδώσει οι προσπάθειες για την απομόνωση βακτηρίων ή ιών από τις αρθρώσεις των ασθενών με RA. Ποικίλοι ιοί, όπως ο Epstein-Bar(128), οι παρβοιοί(108,126), ο κυτταρομεγαλοϊός(36,130), οι ρετροιοί(146) κ.τ.λ., είναι δυνατό να προκαλέσουν χρόνια φλεγμονώδη αρθρίτιδα που μοιάζει με RA. Κατά παρόμοιο τρόπο, είδη γλαυδίων (46), και μυκοπλάσματος έχουν επίσης θεωρηθεί υπεύθυνα για την πρόκληση αρθρίτιδας, αλλά η υπόθεση αυτή στηρίζεται μόνο σε έμμεσες ενδείξεις. Έτσι, η τρέχουσα υπόθεση εργασίας προβλέπει την επαφή γενετικά προδιατεθειμένων ατόμων με κάποιο λοιμογόνο παράγοντα, ο οποίος προκαλεί φλεγμονώδη απόκριση που με κάποιο μηχανισμό εντοπίζεται στις αρθρώσεις. Στη συνέχεια, ο λοιμογόνος παράγοντας πιθανότατα εξαλείφεται ή λανθάνει, αλλά η φλεγμονή επιμένει, είτε λόγω τοπικών αυτοάνοσων μηχανισμών είτε λόγω ανατροφοδοτικών μηχανισμών που διαιωνίζουν τη φλεγμονή.

Γενετική προδιάθεση

Είναι πλήρως διαπιστωμένο ότι η εκδήλωση RA εμφανίζει σημαντική γενετική προδιάθεση. Μελέτες μονοζυγωτικών διδύμων έχουν δείξει 30-50% πιθανότητα εκδήλωσης της νόσου στον δίδυμο αδελφό πάσχοντος από RA, σε σύγκριση με μόνο 1% πιθανότητα στον γενικό πληθυσμό.

Η πιο σαφής συσχέτιση γενετικών παραγόντων με ΡΑ υποδεικνύεται από την ανοσογενετική ανάλυση των ασθενών και ειδικότερα από την ισχυρή συσχέτιση της νόσου με το γονίδιο HLA-DR4 του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex ,MHC) τάξης II. Τα γονίδια MHC τάξης II κωδικοποιούν πρωτεΐνες που εκφράζονται κατ'εξοχήν στην επιφάνεια αντιγόνο-παρουσιαστικών κυττάρων και η λειτουργία του αφορά την παρουσίαση αντιγονικών πεπτιδίων σε CD4+ Τ-λεμφοκύτταρα (όπως αναγνωρίζονται από τους ειδικούς επιφανειακούς υποδοχείς των Τ-κυττάρων). Η παρουσία του γονιδίου DR4 διαπιστώνεται σημαντικά συχνότερα στους ασθενείς με ΡΑ (70%) σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (28%) ,και αυξάνει 2 με 3 φορές τον κίνδυνο εκδήλωσης ΡΑ .Μάλιστα ,η ανοσογενετική προδιάθεση για τη νόσο έχει συσχετισθεί με την παρουσία συγκεκριμένης αλληλουχίας αμινοξέων (QKRAA ή QRRAA) στην τρίτη υπερμεταβλητή περιοχή (στις θέσεις 70 έως 74) της DRβ αλυσίδας (η μια από τις δυο αλυσίδες των μορίων DR).

Η αλληλουχία αυτή θεωρείται “κοινός επίτοπος” για τη ΡΑ ,δεδομένου ότι ανευρίσκεται σε μια σειρά από DR γονίδια που σχετίζονται με την εκδήλωση του νοσήματος (DRB*0401,DRB*0404,DRB*0101,DRB*1402). Ωστόσο ο μηχανισμός με τον οποίο συμμετέχει στην αντιγονική παρουσίαση και την Τ-λεμφοκυτταρική απόκριση στη ΡΑ παραμένει ασαφής ,δεδομένου ότι η θέση του επιτόπου είναι μακριά από την περιοχή πρόσδεσης των αντιγονικών πεπτιδίων .Επιπλέον νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η παρουσία του γονιδίου DR4 σχετίζεται περισσότερο με τη βαρύτητα της νόσου παρά με την προδιάθεση για την εκδήλωσή της (141,86,87,142) .

Παθολογοανατομικές βλάβες

Η πρώιμη παθολογοανατομική βλάβη στη ΡΑ είναι η υμενίτιδα ,η φλεγμονή δηλαδή του αρθρικού υμένα της άρθρωσης .Στον αρθρικό υμένα υπάρχουν δυο είδη κυττάρων :τα τύπου Α κύτταρα αρθρικής μεμβράνης (υμενοκύτταρα) ,που μοιάζουν με μακροφάγα ,και τα τύπου Β υμενοκύτταρα ,που μοιάζουν με ινοβλάστες .Τα πρώτα προέρχονται από το μυελό των οστών ,εκφράζουν επιφανειακούς δείκτες μακροφάγων ,άφθονα HLA-DR μόρια και έχουν φαγοκυτταρικές ιδιότητες ,ενώ τα δεύτερα είναι πιθανώς μεσεγγυματικής προέλευσης ,εκφράζουν ελάχιστα τάξης II MHC αντιγόνα ,στερούνται δεικτών των μακροφάγων και εμφανίζουν άφθονο αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο .

Στην πρώιμη φάση της ΡΑ ο αρθρικός υμένας εμφανίζει υπερπλασία και αποχτά λαχνωτή και εξοιδημένη μορφή .Παρατηρείται αύξηση του αριθμού και των δυο τύπων υμενοκυττάρων ,παρόλο που φαίνεται ότι τα κύτταρα τύπου Α υπερτερούν σε ποσοστό και συγκεντρώνονται σε πιο επιφανειακές περιοχές του αρθρικού υμένα .Πιστεύεται ότι τα τύπου Β κύτταρα διαιρούνται τοπικά κάτω από την επίδραση αυξητικών παραγόντων και κυτταροκινών ,που παράγονται από τη φλεγμονώδη διαδικασία ,σε συνδυασμό με τα προϊόντα μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέως .Αντίθετα τα τύπου Α κύτταρα μεταναστεύουν στην άρθρωση από το περιφερικό αίμα κάτω από την επίδραση κυτταροκινών ,χημειοτακτικών ουσιών και μορίων προσκόλλησης .

Χαρακτηριστικό της ΡΑ είναι η διήθηση του αρθρικού υμένα από φλεγμονώδη κύτταρα ,κυρίως λεμφοκύτταρα .Τα Τ-λεμφοκύτταρα αποτελούν περίπου το 50% των κυττάρων στον υμένα ενώ τα Β-λεμφοκύτταρα μόνο το 5% .Η πλειονότητα των λεμφοκυττάρων στις πλούσιες σε διηθήσεις περιοχές είναι Τ-λεμφοκύτταρα που εκφράζουν CD4+ επιφανειακούς δείκτες .Πρόκειται δηλαδή για Τ-βοηθητικά κύτταρα .Τα Β-λεμφοκύτταρα εντοπίζονται κυρίως μέσα στα αντιδραστικά βλαστικά κέντρα ,ενώ τα πλασματοκύτταρα

(κύτταρα που παράγουν ανοσοσφαιρίνες) ανευρίσκονται σε περιοχές εκτός των βλαστικών κέντρων ,όπου μεταναστεύουν μετά τη διαφοροποίησή τους.

Ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνια ,παρά το ότι ανιχνεύονται σε μεγάλες ποσότητες στο αρθρικό υγρό ,δεν εντοπίζονται στον αρθρικό υμένα .Με την πάροδο του χρόνου αναπτύσσεται αγγειοβριθής κοκκιώδης ιστός ,που καλείται πάνος (pannus) ,από τα άκρα της άρθρωσης προς την επιφάνεια του χόνδρου .Η αρθρική επιφάνεια εμφανίζει καταστροφή και απώλεια του χόνδρου κάτω από τον επεκτεινόμενο κοκκιώδη ιστό ,που είναι εντονότερη στα όρια της άρθρωσης .Αυτός ο φλεγμονώδης ιστός προκαλεί βαθμιαία εστιακή οστεολυτική καταστροφή του οστού στα άκρα της άρθρωσης .Η καταστροφή του χόνδρου και του οστού επέρχεται ,τόσο λόγω της ανεξέλεγκτης διήθησης των υπερπλαστικών ινοβλαστών όσο και λόγω της τοπικής απελευθέρωσης πλειάδας πρωτεολυτικών ενζύμων (42,125,40).(σχήμα 1)

Ο ρόλος των T-λεμφοκυττάρων

Η ανάπτυξη ΡΑ θεωρείται ότι πρωταρχικά ενέχει την ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων με κλασικούς μηχανισμούς αντιγονικής παρουσίασης .Έτσι ,πιστεύεται ότι αντιγόνο-παρουσιαστικά κύτταρα (μακροφάγα ,δενδριτικά κύτταρα και Β-λεμφοκύτταρα) παρουσιάζουν στο πλαίσιο των επιφανειακών μορίων τους ,MHC-II ένα ή περισσότερα αυτοαντιγόνα με τη μορφή πεπτιδίων σε αντιγόνο-ειδικά T-λεμφοκύτταρα .Τα T-λεμφοκύτταρα που διηθούν τις αρθρικές μεμβράνες των ασθενών με ΡΑ έχει διαπιστωθεί ότι εκφράζουν κατά πλειονότητα εξειδικευμένους τύπους T-λεμφοκυτταρικών υποδοχέων για αντιγόνο (T cell receptors ,TcR) ,δηλαδή εμφανίζουν σχετική ομοιότητα στις μεταβλητές περιοχές πρόσδεσης αντιγόνου .Πιστεύεται ότι αυτά τα T-λεμφοκύτταρα είναι πλούσια σε αυτοδραστικούς κλώνους ,αφού εμφανίζουν υψηλή συχνότητα χρησιμοποίησης ειδικών τύπων TcR ,γεγονός το οποίο υποδεικνύει μια αντιγόνο-καθοδηγούμενη ενεργοποίηση έναντι κάποιου κοινού αντιγόνου .Ως επί το πλείστον τα κύτταρα αυτά φέρουν το φαινότυπο βοηθητικών/ μνημονικών T-λεμφοκυττάρων (δηλαδή είναι CD4+ ,CD45RO+) και μάλιστα ανήκουν στα λεγόμενα βοηθητικά T-κύτταρα τύπου-1 (Th1 ,τα οποία παράγουν κυρίως IL-2 και ιντερφερόνη γ).Μερικά κυτταροτοξικά CD8+ T-λεμφοκύτταρα (που είναι επίσης CD45RO+)είναι παρόντα.

Η ιντερφερόνη γ (IFN- γ)που παράγεται από τα Th1 κύτταρα ,είναι ο πιο ισχυρός ενεργοποιητής των μονοκυττάρων-μακροφάγων .Επίσης τα T-λεμφοκύτταρα παράγουν ιντερλευκίνη-17 ,η οποία συμβάλλει στην ενεργοποίηση των υμενοκυττάρων που μοιάζουν με ινοβλάστες .Η άμεση ενεργοποίηση των μονοκυττάρων και των ινοβλαστών από τα T-λεμφοκύτταρα φαίνεται να συμμετέχει στην επαγωγή παραγωγής TNF α και μεταλλοπρωτεασών ,από τα παραπάνω κύτταρα, αντίστοιχα .

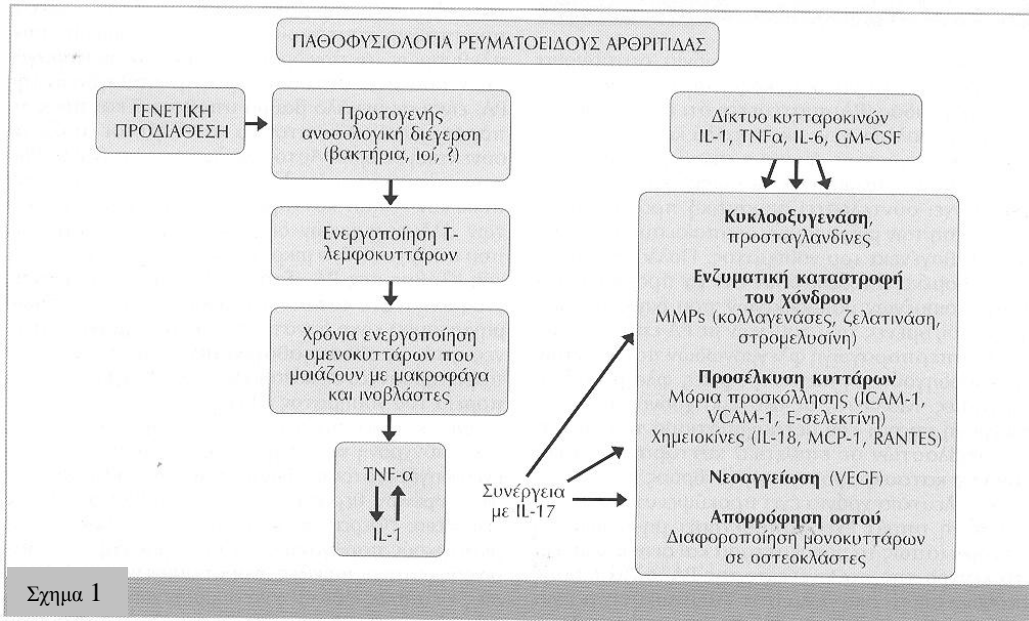
Οι ποικίλες διεργασίες ενεργοποίησης που παρατηρούνται στις φλεγμονώδεις διηθήσεις των ασθενών με ΡΑ καταλήγουν στην τοπική επαγωγή προσκολλητικών μορίων στο ενδοθήλιο των μικρών αγγείων των αρθρικών ιστών .Η τοπική έκφραση χημειοκινών οδηγεί περαιτέρω στην προσέλκυση λεμφοκυττάρων .Τόσο τα T-λεμφοκύτταρα όσο και τα μακροφάγα στους αρθρικούς υμένες των ασθενών με ΡΑ εκφράζουν μια σειρά από ειδικά προσκολλητικά μόρια ,τα οποία είναι υπεύθυνα για την προσκόλληση και την καθήλωση των ανοσοδραστικών κυττάρων σε πρωτεΐνες θεμέλιας ουσίας (όπως το κολλαγόνο και η ινονεκτίνη).Πρόσφατα πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν την τουλάχιστον μερική συμμετοχή προϊόντων των T-λεμφοκυττάρων στις διεργασίες οστικής καταστροφής της ΡΑ .Ωστόσο ,δεν φαίνεται να αποτελεί τον πρωταρχικό μηχανισμό επαγωγής της οστεοκλαστογένεσης που παρατηρείται τοπικά(83).

Ο ρόλος των μακροφάγων και των ινοβλαστών

Η παρουσία των μονοκυττάρων-μακροφάγων στον αρθρικό υμένα σχετίζεται με την έκταση της φλεγμονής. Τα μονοκύτταρα-μακροφάγα μετά την ενεργοποίησή τους από την IFN- γ εκφράζουν MHC-II μόρια (HLA-DR) και βρίσκονται σε στενή επαφή με τα T-λεμφοκύτταρα στον υμένα, πιθανώς λειτουργώντας ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα. Αυτά τα κύτταρα είναι υπεύθυνα για την απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτταροκινών, κυρίως παράγοντα νέκρωσης των όγκων α (TNF α), ιντερλευκίνης -6 (IL-6) και ιντερλευκίνης -1 (IL-1) και εκκρίνουν χημειοκίνες και μόρια προσκόλλησης, συμβάλλοντας έτσι στην προσέλκυση και διατήρηση φλεγμονωδών κυττάρων στον αρθρικό υμένα. Επίσης ενεργοποιούν την κυκλοοξυγενάση και την παραγωγή προσταγλαδινών και ενισχύουν την απελευθέρωση πρωτεολυτικών ενζύμων που καταστρέφουν το χόνδρο. Τέλος επάγουν την οστεοκλαστογένεση που έχει ως αποτέλεσμα τις διαβρώσεις του οστού (75).

Οι ινοβλάστες είναι κυρίως υπαίτιοι για τις καταστροφικές ιστικές βλάβες των αρθρώσεων. Ο τυπικός ινοβλάστης στις αρθρώσεις ασθενών με PA (υμενοκύτταρα τύπου B) εμφανίζει τόσο ιστολογικά όσο και σε *in vitro* καλλιέργεια, χαρακτηριστικά μετασχηματισμένου νεοπλασματικού κυττάρου, με ανώμαλο κυτταρικό πολλαπλασιασμό, ανώμαλη έκφραση ογκογονιδίων, συχνές μεταλλάξεις και ελαττωματική επαγωγή προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (απόπτωσης). Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό ινοβλαστών, οι οποίοι τελικά διηθούν και καταστρέφουν τόσο τον αρθρικό χόνδρο όσο και το υποκείμενο οστό (94,43,71,9,59).

Στη PA έχει παρατηρηθεί επίσης σχηματισμός νέων αγγείων (αγγειογένεση) με τρόπο ανάλογο των συμπαγών νεοπλασματικών όγκων. Κύριος παράγοντας που διεγείρει την αγγειογένεση είναι ο αυξητικός παράγοντας του αγγειακού ενδοθηλίου (vascular endothelial growth factor, VEGF). Οι ινοβλάστες αποτελούν τη σημαντικότερη πηγή παραγωγής του VEGF μετά από τη διέγερσή τους, τόσο λόγω τοπικής ιστικής υποξίας όσο και λόγω επίδρασης των φλεγμονωδών κυτταροκινών (κυρίως TNF α). Επίσης οι ινοβλάστες παράγουν τα απαραίτητα πρωτεολυτικά ένζυμα που αποδομούν την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία και επιτρέπουν την επέκταση των νεοσχηματιζόμενων αγγείων (93).



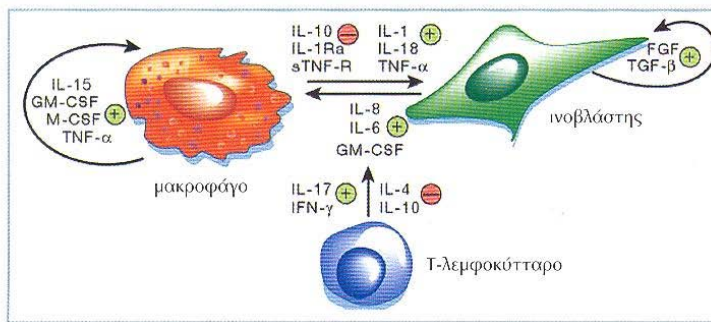
Σχηματική παράσταση των κυττάρων και μορίων που συμμετέχουν στην παθογένεια της ΡΑ (Τροποποιημένο από τους Jenkins και συν., *Am J Med Sci.* 2002).

(Μουτσόπουλος Χ, Ντούνης Ε. Το Ρευματοειδές πόδι: Επιστημονικές Εκδόσεις Παριζιάνου, Αθήνα 2006)

Ο ρόλος των Β-λεμφοκυττάρων

Τα Β-λεμφοκύτταρα είναι ικανά να προσλαμβάνουν αντιγόνα μέσω του υποδοχέα τους για αντιγόνο (ανοσοσφαιρίνη επιφανείας) και μετά από κατάλληλη επεξεργασία να παρουσιάζουν αντιγονικά πεπτίδια (μέσω αντιγόνων ιστοσυμβατότητας MHC-II) σε αντιγόνο-ειδικά CD4+ Τ-λεμφοκύτταρα. Μέσω αυτής της διεργασίας και της έκφρασης Τ-συνδιεγερτικών μορίων (όπως τα μόρια B7 και CD40), τα Β-λεμφοκύτταρα είναι 100-1000 φορές πιο ικανά για ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων, σε σύγκριση με κλασικά αντιγόνο-παρουσιαστικά κύτταρα, όπως τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα. Μάλιστα τα Β-λεμφοκύτταρα που εκφράζουν στην επιφάνειά τους ανοσοσφαιρίνη-ρευματοειδή παράγοντα είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά στην παρουσίαση αντιγόνων που βρίσκονται σε χαμηλή συγκέντρωση σε ανοσοσυμπλέγματα.

Σύμφωνα με πειράματα η ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων στους αρθρικούς υμένες των ασθενών με ΡΑ είναι εξαρτώμενη από την παρουσία Β-λεμφοκυττάρων, αφού ιστοί που ήταν απαλλαγμένοι από Β-λεμφοκύτταρα ήταν ανίκανοι να διατηρήσουν τις λεμφοκυτταρικές διηθήσεις και την παραγωγή των κυτταροκινών που χαρακτηρίζουν τις ιστοικές βλάβες της ΡΑ. Στο κλινικό πλαίσιο, τα ευρήματα αυτά είναι απόλυτα συμβατά με την πρόσφατα δειχθείσα κλινική αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής χρησιμοποίησης μονοκλωνικού αντισώματος, το οποίο καταστρέφει τα Β-λεμφοκύτταρα μέσω αναγνώρισης του μορίου επιφανείας αυτών CD20 (rituximab) (69, 129, 35).



ΕΙΚΟΝΑ 2

Σχηματική παράσταση των φλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών στη ΡΑ (Τροποποιημένο από τον Firestein, Nature.2003).

(Μουτσόπουλος Χ, Ντούνης Ε. Το Ρευματοειδές πόδι: Επιστημονικές Εκδόσεις Παριζιάνου, Αθήνα 2006)

Ο ρόλος των κυτταροκινών

Ο TNFα, η IL-1 και η IL-6 είναι οι σημαντικότερες φλεγμονώδεις κυτταροκίνες που παίζουν κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της ΡΑ. Παράγονται κυρίως από τα μονοκύτταρα/μακροφάγα, αλλά και από διεγερμένους ινοβλάστες. Δρούν μέσω ενεργοποίησης διαμεμβρανικών υποδοχέων που βρίσκονται στην επιφάνεια των κυττάρων στόχων τους. Η πρόσδεση της κυτταροκίνης στον αντίστοιχο υποδοχέα έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση ενδοκυττάρων μονοπατιών μεταβίβασης σήματος και την απελευθέρωση μεταγραφικών παραγόντων, όπως ο πυρηνικός παράγοντας κB (nuclear factor- κB , NF- κB) και η πρωτεΐνη ενεργοποίησης -1 (activator protein-1, AP-1). Οι παράγοντες αυτοί μετακινούνται στη συνέχεια στον πυρήνα και οδηγούν στη μεταγραφή γονιδίων που συμμετέχουν σε φλεγμονώδεις διαδικασίες και στην παραγωγή μορίων, όπως κυτταροκινών, χημειοκινών, μορίων προσκόλλησης, αυξητικών παραγόντων, αλλά και κολλαγονασών. Υψηλά επίπεδα TNFα και IL-1 βρίσκονται τόσο στον αρθρικό υμένα όσο και στον πάνο των ασθενών με ΡΑ και η έκφραση των κυτταροκινών αυτών συσχετίζεται με την παρουσία υμενίτιδας και διαβρώσεων. Η παθοφυσιολογική σημασία του TNFα, της IL-1 και της IL-6 για τη ΡΑ φαίνεται από την εντυπωσιακή επιτυχία των “βιολογικών θεραπειών”, οι οποίες στρέφονται κατά αυτών των κυτταροκινών (22,41,63).

Ο TNFα μετά την παραγωγή του επάγει την έκφραση ποικίλων άλλων κυτταροκινών (όπως IL-1, IL-6 και τον παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων –μακροφάγων, GM-CSF), μεταλλοπρωτεϊνών (κολλαγενάση και στρεπτολυσίνη), προσταγλαδινών και μορίων προσκόλλησης, ενώ προάγει την οστεοκλαστογένεση και την οστική απορρόφηση. Ο TNFα συνδέεται με δύο είδη υποδοχέων (TNFα receptors, TNFR), τον TNFR I και τον TNFR II. Η αποκοπή του εξωκυττάρου τμήματος των υποδοχέων του και η επακόλουθη έκλυσή τους ως διαλυτών υποδοχέων, οι οποίοι είναι ικανοί να προσδένονται και να αδρανοποιούν τον κυκλοφορούντα TNFα, αποτελεί έναν ανασταλτικό μηχανισμό ρύθμισης της δράσης του TNFα (14,23,84) (εικόνα 2).

Η IL-1 είναι μια δραστική φλεγμονώδης κυτταροκίνη 33-kDa, που μεταξύ των άλλων αποτελεί τον κύριο διαμεσολαβητή της διαφοροποίησης και της ενεργοποίησης των οστεοκλαστών. Επάγει την έκφραση του TNFα (αλλά και της IL-1 αυτοκρινώς), των

χυμοκινών ,των μορίων προσκόλλησης ,καθώς και των προσταγλαδινών από τα χονδροκύτταρα και τους ινοβλάστες ,ενώ αναστέλλει τη δημιουργία οστού και προάγει την οστική απορρόφηση .Το μόριο ανταγωνιστής της IL-1 (IL-1 antagonist ,IL-1Ra) προσδένεται στον υποδοχέα της IL-1 και εμποδίζει τη σύνδεση της ίδιας της IL-1 .Έτσι η θεραπευτική χορήγηση ανασυνδυασμένου IL-1Ra επιδρά ευνοϊκά (64,44).

Έκτός από τις κυτταροκίνες που έχουν ήδη αναφερθεί ,πλήθος άλλων κυτταροκινών παράγονται στη φλεγμονώδη άρθρωση ,διαδραματίζοντας άλλοτε διεγερτικό και άλλοτε ανασταλτικό ρόλο ,τόσο στη δράση άλλων κυτταροκινών όσο και στα κύτταρα που συμμετέχουν στην παθολογία του αρθρικού υμένα (πίνακας 3).

Πίνακας 3		
Οι κυτταροκίνες που ρυθμίζουν τις ανοσολογικές αποκρίσεις στην ΡΑ.		
Κυτταροκίνες	Πηγές παραγωγής	Κύριες δράσεις
IL-1	Μονοκύτταρα	Παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών, χυμοκινών, μορίων προσκόλλησης.
TNF α	Μακροφάγα Ενδοθηλιακά κύτταρα	Παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών, χυμοκινών, μορίων προσκόλλησης.
IL-2	T-λεμφοκύτταρα	Αυξητικός παράγοντας T-λεμφοκυττάρων.
IL-4	CD4 ⁺ T λεμφοκύτταρα Σιτευτικά κύτταρα	Αύξηση και διαφοροποίηση TH2 λεμφοκυττάρων και B-κυττάρων, ανοστολή δράσης IL-1 και TNF α .
IL-6	CD4 ⁺ T λεμφοκύτταρα Μαστοκύτταρα Ινοβλάστες Μακροφάγα	Ωρίμανση ενεργοποιημένων B-κυττάρων, έκκριση ανοσοσφαιρινών, παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης.
IL-10	Μονοκύτταρα Λεμφοκύτταρα	Αναστολή έκκρισης φλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών από μακροφάγα.
IL-12	APCs, Μακροφάγα	Ενίσχυση έκκρισης κυτταροκινών (ιδιαίτερα IFN γ) από T-κύτταρα και NK-κύτταρα.
IL-17	T-λεμφοκύτταρα	Ενεργοποίηση των υμενοκυττάρων που μοιάζουν με ινοβλάστες, παραγωγή πρωτεασών.
IFN γ GM-CSF	T-λεμφοκύτταρα Μακροφάγα Ινοβλάστες	Ενεργοποίηση μακροφάγων. Ενεργοποίηση μακροφάγων.

(Μουτσόπουλος Χ,Ντούνης Ε.Το Ρευματοειδές πόδι:Επιστημονικές Εκδόσεις Παριζιάνου,Αθήνα 2006)

Ο ρόλος της έμφυτης ανοσίας

Τα τελευταία χρόνια ,όλο και μεγαλύτερη έμφαση δίνεται στο ρόλο της έμφυτης (ή φυσικής) ανοσίας στην παθογένεια της ΡΑ .Οι μηχανισμοί της έμφυτης ανοσίας αποτελούν την πρώτη γραμμή άμυνας κατά παθογόνων μικροοργανισμών .

Μεταξύ άλλων ,το σύστημα της έμφυτης ανοσίας έχει την ικανότητα να αναγνωρίζει εξωγενή παθογόνα ,μέσω ειδικών διαμεμβρανικών υποδοχέων ,που καλούνται “υποδοχείς αναγνώρισης μοριακών προτύπων” (PRR).Οι υποδοχείς PRR αναγνωρίζουν δομές των παθογόνων μικροοργανισμών που είναι απαραίτητες για την επιβίωσή τους και λέγονται “μοριακά πρότυπα παθογόνων οργανισμών”(PAMPs).Τα καλύτερα αναγνωρισμένα

μοριακά πρότυπα παθογόνων οργανισμών είναι οι λιποπολυσακχαρίτες (LPS) των gram-αρνητικών βακτηρίων ,το λιποτοιχοϊκό οξύ των gram-θετικών βακτηρίων ,οι πλούσιοι σε μαννόζη ολιγοσακχαρίτες των μικροβιακών γλυκοπρωτεϊνών ,οι μη-μεθυλιωμένες αλληλουχίες CpG των βακτηρίων και τα διπλής –έλικας RNA των αναδιπλασιαζόμενων ιών .

Οι πιο σημαντικοί υποδοχείς αναγνώρισης μοριακών προτύπων είναι οι υποδοχείς που μοιάζουν με την πρωτεΐνη Toll της δροσόφιλας (Toll like receptors ,TLR) .Οι υποδοχείς αυτοί μεταβιβάζουν ενδοκυττάρια σήματα και επάγουν την έκφραση πλειάδας γονιδίων ,που σχετίζονται με ανοσολογικές αποκρίσεις .Μέχρι σήμερα ,τουλάχιστον 10 διαφορετικοί υποδοχείς TLR έχουν ταυτοποιηθεί στον άνθρωπο. Η ανάλυση του αρθρικού υμένα ασθενών με PA υπέδειξε αυξημένη έκφραση των μορίων TLR2 στους ινοβλάστες και τα μακροφάγα ,ενώ πειραματικά δεδομένα υποδηλώνουν ενεργοποίηση των μονοπατιών μεταβίβασης σήματος που σχετίζονται με τους TLR .Η ανάπτυξη αρθρίτιδας σε κλασικά ζωικά πειραματικά πρότυπα πιστεύεται ότι εξαρτάται από την ενεργοποίηση της έμφυτης ανοσίας μέσω ενεργοποίησης των υποδοχέων TLR .

Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι οι υποδοχείς TLR έχουν την ικανότητα να ενεργοποιούνται και από ενδογενείς κυτταρικές πρωτεΐνες (όπως η πρωτεΐνη θερμικού σοκ HSP –60) και η ινονεκτίνη μετά από την απελευθέρωση των τελευταίων στα σημεία ιστικής βλάβης . Η απελευθέρωση ενδοκυττάριας HSP –60 και ινονεκτίνης στις αρθρικές ιστικές βλάβες των ασθενών με PA ,μέσω μηχανισμών χυμικής ή/και κυτταρικής ανοσίας ,πιθανότατα οδηγεί στην ενεργοποίηση του υποδοχέα TLR4 ,με συνέπεια την περαιτέρω επαγωγή της τοπικής έκφρασης κυτταροκινών .Με αυτό τον τρόπο ,η τοπική ενεργοποίηση της χυμικής ανοσίας πιθανότατα οδηγεί σε φαύλο κύκλο ενεργοποίησης του TLR4 ,διέγερσης της έμφυτης ανοσίας και ενίσχυσης της φλεγμονής (83) .

Ο ρόλος των Μεταλλοπρωτεϊνών

Η PA χαρακτηρίζεται από διαβρώσεις και καταστροφή της άρθρωσης ,ως αποτέλεσμα υπέρμετρης δραστηριότητας πρωτεολυτικών ενζύμων που ονομάζονται μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMP).Τα ένζυμα αυτά ,κάτω από φυσιολογικές συνθήκες ,συμμετέχουν στις διαδικασίες αναδόμησης του συνδετικού ιστού και έχουν ποικίλες ειδικότητες για στοιχεία της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας ,όπως οι διάφοροι τύποι του κολλαγόνου ,η ινονεκτίνη ,η ελαστίνη ,η ζελατίνη και οι πρωτεογλυκάνες .Στην PA ,η καταστροφή των χόνδρων και των οστών πιστεύεται ότι οφείλεται στη χρόνια υπερέκφραση των MMP (ως συνέπεια της ενεργοποίησης των ινοβλαστών και των μακροφάγων από TNFα και IL-1)ή /και στην ανεπαρκή ρύθμιση της δραστηριότητας των MMP (από ειδικά μόρια –αναστολείς).Οι πιο σημαντικές MMP στη PA είναι αυτές που αποδομούν την αγκρεκάνη (κύρια πρωτεογλυκάνη του χόνδρου) και τους κύριους τύπους κολλαγόνου του χόνδρου (τύπος II)και του οστού (τύπος I)(83).

Θεραπεία

Αν και κατά κύριο λόγο η φλεγμονή στη ΡΑ εντοπίζεται κυρίως στον αρθρικό υμένα ,η νόσος είναι συστηματική αυτοάνοσος με εκδηλώσεις και από άλλα συστήματα ,σημαντική νοσηρότητα και αυξημένη θνητότητα συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό .Ανεπαρκής θεραπεία οδηγεί σε σημαντική λειτουργική ανικανότητα ,αυξημένο κοινωνικό και οικονομικό κόστος .

Σημαντικό βήμα των τελευταίων ετών στη θεραπεία της ΡΑ αποτέλεσε η αναγνώριση της σημασίας της πρώιμης θεραπευτικής αντιμετώπισης ,η συχνότερη χρήση συνδυασμών των τροποποιητικών φαρμάκων (DMARDs) της νόσου και η εφαρμογή για πρώτη φορά στην κλινική πράξη βιολογικών παραγόντων ,που αναστέλλουν εκλεκτικά κυτταροκίνες που εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου .

Η αναστολή της δράσης κυτταροκινών είναι εφικτή μέσω :

1)δέσμευσής τους με μονοκλωνικά αντισώματα ή διαλυτούς υποδοχείς και
2)αποφυγής της σύνδεσής τους στους κυτταρικούς υποδοχείς ,μέσω δέσμευσης των υποδοχέων τους με μονοκλωνικά αντισώματα ή ανταγωνιστές των υποδοχέων .

Οι βιολογικοί παράγοντες που εφαρμόζονται στην κλινική πράξη αναστέλλουν τη δράση του TNFα και της IL-1β.Νέες θεραπείες που έχουν ως στόχο τα παθογενετικά μονοπάτια της νόσου ,όπως τα Β-κύτταρα ,τη διαδικασία της συνδιέγερσης ή άλλες φλεγμονώδεις κυτταροκίνες (IL-6) ,εφαρμόζονται σε ασθενείς ανθεκτικούς σε DMARDs και σε αντι-TNFα παράγοντες (83).

Τα φάρμακα που χορηγούνται για τη θεραπεία της ΡΑ ανήκουν σε δυο μεγάλες ομάδες :

A)σε φάρμακα που σκοπό έχουν τη βελτίωση των συμπτωμάτων ,την ανακούφιση από τον πόνο και τη δυσκαμψία (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και κορτικοστεροειδή)και

B)σε τροποποιητικά της νόσου φάρμακα ,τα οποία οδηγούν σε ύφεση των συμπτωμάτων ,αναστέλλουν την προοδευτική εξέλιξη και μόνιμη καταστροφή των αρθρώσεων και βελτιώνουν τη μακροχρόνια έκβαση της νόσου (77).

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ)

Τα ΜΣΑΦ αναστέλλουν τη σύνθεση των προσταγλαδινών ,έχουν ταχεία δράση ,μειώνουν τα συμπτώματα της φλεγμονής (πόνος, οίδημα, δυσκαμψία),αλλά δεν επιβραδύνουν την αρθρική καταστροφή .Τα ΜΣΑΦ μπορεί να χορηγηθούν ,για βραχύ χρονικό διάστημα ,για τον έλεγχο των συμπτωμάτων .Πριν τη χορήγηση πρέπει να λαμβάνονται υπόψη παράγοντες κινδύνου για τοξικότητα καθώς και συνυπάρχοντα νοσήματα ,όπως υπέρταση ,έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ,καρδιακή ανεπάρκεια ,κ.α(83).

Κορτικοστεροειδή

Τα κορτικοστεροειδή καταστέλλουν τη φλεγμονή και είναι αποτελεσματικά για τον έλεγχο των συμπτωμάτων και τη βελτίωση της λειτουργικής ανικανότητας των ασθενών. Η δράση τους είναι ταχεία και η θεραπευτική αντιμετώπιση άμεση. Χορηγούνται σε μικρές δόσεις (<7,5mg/ημέρα πρεδνιζολόνης), συνήθως για βραχύ χρονικό διάστημα, συγχρόνως με τα τροποποιητικά αντιρρευματικά φάρμακα και έχοντας το πλεονέκτημα της ταχείας δράσης, φαίνεται ότι καλύπτουν αποτελεσματικά το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μέχρι να δράσουν τα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (83).

Τροποποιητικά της νόσου φάρμακα

Ονομάζονται τροποποιητικά διότι έχουν την ιδιότητα “να τροποποιούν την πορεία της νόσου”, ελέγχουν τα συμπτώματα και αναστέλλουν την ακτινολογική εξέλιξη. Στα μειονεκτήματα των τροποποιητικών φαρμάκων περιλαμβάνονται η βραδεία έναρξη δράσης (τα περισσότερα εξ αυτών χρειάζονται αρκετές βδομάδες ή και μήνες, για να αρχίσει η δράση το ζυ) και η συχνή αντικατάστασή το ζυ, είτε λόγω αναποτελεσματικότητας, είτε λόγω τοξικότητας.

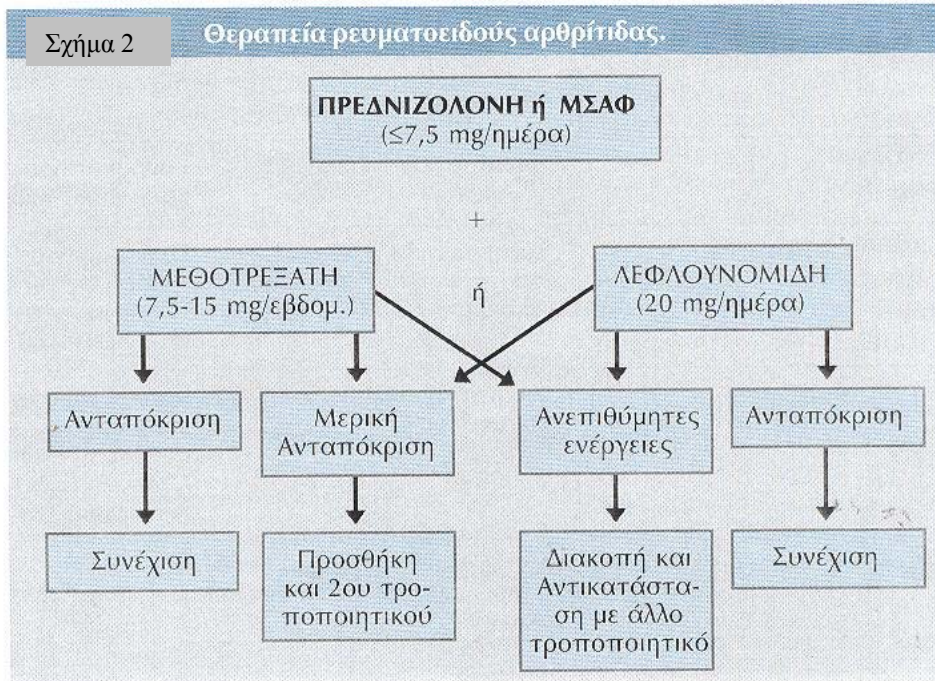
Τα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα πρέπει να χορηγούνται αμέσως μετά τη διάγνωση της νόσου, και κυρίως πριν την εμφάνιση των διαβρωτικών αλλοιώσεων στις ακτινογραφίες των άκρων χειρών και ποδών. Η πρόιμη θεραπευτική παρέμβαση μπορεί να αρχίζει ή με ένα ή με περισσότερα του ενός τροποποιητικά φάρμακα (συνδυασμένη θεραπεία, επιθετική θεραπεία). Η μονοθεραπεία βασίζεται στην επιλογή ενός τροποποιητικού φαρμάκου, ικανού να ελέγξει την ενεργότητα της νόσου. Σε περίπτωση αποτυχίας ελέγχου των συμπτωμάτων με τη μονοθεραπεία, μετά από 3-4 μήνες συνεχούς χορήγησης, προστίθεται ένα δεύτερο τροποποιητικό φάρμακο (συνδυασμένη θεραπεία). Ενώ αν εμφανισθούν ανεπιθύμητες ενέργειες αντικαθίσταται το χορηγούμενο τροποποιητικό φάρμακο με ένα άλλο.

Η μεθοτρεξάτη αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για τη ΡΑ, χορηγείται σε νόσο πρόσφατης ενάρξεως. Αναστέλλει τη σύνθεση των πουρινών και τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων. Χορηγείται συνήθως σε δόση από το στόμα 7,5-10 mg/βδομάδα, η οποία μπορεί να αυξηθεί, εάν δεν υπάρξει ικανοποιητικό αποτέλεσμα σε 12,5-17,5 mg/βδομάδα. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα αρχίζει μετά από 4-6 βδομάδες. Η μεθοτρεξάτη φαίνεται ότι επιβραδύνει την ακτινολογική εξέλιξη της νόσου, χωρίς να την αναστέλλει (106).

Η λεφλουνομίδα αναστέλλει τη σύνθεση των πυριμιδινών και τον πολλαπλασιασμό των Τ-λεμφοκυττάρων, έχει εφάμιλλη αποτελεσματικότητα με τη μεθοτρεξάτη και προκαλεί επιβράδυνση του ρυθμού ακτινολογικής εξέλιξης της ΡΑ (16). Η δοσολογία από το στόμα είναι 100 mg/ημέρα ως δόση εφόδου επί τρεις συνεχόμενες ημέρες και στη συνέχεια 10-20 mg/ημέρα, ως δόση συντήρησης. Η δράση της αρχίζει συνήθως μετά από 4 βδομάδες.

Η υδροξυχλωροκίνη είναι ήπιο τροποποιητικό της νόσου φάρμακο. Η δόση είναι συνήθως <6,5 mg/Kg/ημέρα και η έναρξη δράσης είναι μετά το 3 μήνες από τη χορήγηση. Η σουλφασαλαζίνη είναι επίσης ήπιο τροποποιητικό φάρμακο, το οποίο εμφανίζει τη μέγιστη δράση της μετά από τρίμηνη χορήγηση. Η κυκλοσπορίνη αναστέλλει την παραγωγή της ιντερλευκίνης -2 και τον πολλαπλασιασμό των ενεργοποιημένων Τ-λεμφοκυττάρων. Είναι αποτελεσματική είτε χορηγούμενη ως μονοθεραπεία, είτε σε

συνδυασμό με μεθοτρεξάτη και εκτός της κλινικής βελτίωσης επιβραδύνει την αρθρική βλάβη ακόμη και σε ασθενείς με σοβαρή ,ανθεκτική νόσο(95,132).Τα άλατα χρυσού και η D-πενικιλλαμίνη αποτελούν τα παλαιότερα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα ,τα οποία σήμερα όλο και λιγότερο χρησιμοποιούνται ,συνήθως επί αποτυχίας όλων των προηγούμενων θεραπευτικών σχημάτων .Τέλος η αζαθειοπρίνη και η κυκλοφωσφαμίδη αποτελούν παρελθόν για τους ασθενείς με ΡΑ ,κυρίως λόγω της μεγάλης τοξικότητας και χρησιμοποιούνται μόνο σε ασθενείς με ρευματοειδή αγγειίτιδα .



(Μουτσόπουλος Χ,Ντούνης Ε.Το Ρευματοειδές πόδι:Επιστημονικές Εκδόσεις Παριζιάνου,Αθήνα 2006)

Βιολογικοί παράγοντες

Α)Αντί-TNFα παράγοντες

Το **infliximab** είναι το πρώτο αντί- TNFα αντίσωμα που δοκιμάστηκε σε ανθρώπους. Είναι χμιαρικό IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα ,που περιέχει τη ζωική αντιγονική θέση σύνδεσης και το σταθερό τμήμα της ανθρώπινης IgG1(66,110) .Το εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα σε ασθενείς με ΡΑ είναι 3mg/Kg κάθε 8 εβδομάδες ,σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ,αλλά σε ασθενείς με ανεπαρκή κλινική βελτίωση μπορεί να μειωθούν τα μεσοδιαστήματα ή να αυξηθεί η δόση (47) .

Το **adalimumab** είναι το πρώτο πλήρως ανθρώπινο IgG1 αντί- TNFα μονοκλωνικό αντίσωμα. Χορηγείται υποδορίως και η μέγιστη συγκέντρωσή του παρατηρείται στις 130 ώρες .Η δόση είναι 40 mg κάθε 2 βδομάδες σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη .

Το **etenercept** είναι διμερής πρωτεΐνη σύντηξης αποτελούμενη από τον υποδοχέα p75 του TNFα ,συνδεδεμένου με το Fc τμήμα της IgG1(68) .Το σύνηθες δοσολογικό σχήμα

είναι 25 mg υποδορίως ,2 φορές τη βδομάδα ή 50 mg μια φορά τη βδομάδα . Ο συνδυασμός του με μεθοτρεξάτη έχει συνεργική δράση και σημαντικά καλύτερη αποτελεσματικότητα συγκριτικά με τη μονοθεραπεία (65).

B) Αναστολέας του υποδοχέα της IL-1

Όπως έχει αποδειχθεί σε πειραματικό πρότυπο αρθρίτιδας ,η ιντερλευκίνη-1 συμμετέχει σημαντικά στην παθογένεια της RA .Η δράση της αναστέλλεται από το φυσιολογικό ανταγωνιστή του υποδοχέα της (IL-receptor antagonist ,IL-1Ra),,ο οποίος αν και συνδέεται με τον υποδοχέα ,δε μεταδίδει ενδοκυττάριο σήμα .Σε ασθενείς με RA τα υπάρχοντα επίπεδα του IL-1Ra στην άρθρωση δε θεωρούνται ικανά να αναστείλουν τη δράση της IL-1.

Το anakinra είναι ανασυνδυασμένη μορφή του IL-1Ra .Χορηγείται υποδορίως και θεωρείται ότι ελαττώνει το ρυθμό εξέλιξης της αρθρικής βλάβης .

Γ) Νεώτεροι βιολογικοί παράγοντες

Η CTLA4Ig (abatacept) είναι ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη της ανθρώπινης CTLA4 και του σταθερού τμήματος της IgG1.Συνδέεται με τα CD80 και CD86 αντιγόνα των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων και αναστέλλει τη συνδιέγερση των T-κυττάρων .Πρόσφατα διαπιστώθηκε η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα χορήγησης abatacept σε ασθενείς με νόσο ανθεκτική σε θεραπεία με αντί-TNFα παράγοντες (51) .

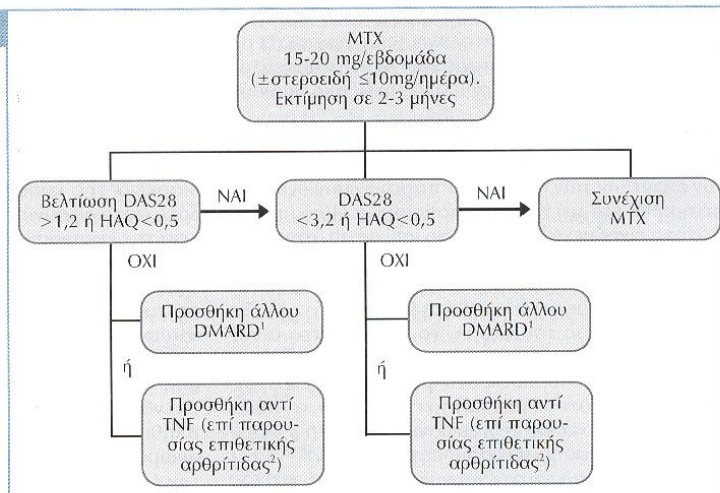
Το rituximab είναι χμιαρικό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του CD20 αντιγόνου των B-κυττάρων .Επάγει κυτταρικό θάνατο σε όσα λεμφοκύτταρα φέρουν το CD20 και κυρίως των ώριμων B-κυττάρων ,αλλά όχι των πρώιμων προ-B ούτε και των πλασματοκυττάρων και επομένως η χορήγησή του δε συνοδεύεται από ελάττωση των ανοσοσφαιρινών .Ο συνδυασμός του φαρμάκου με μεθοτρεξάτη είναι αποτελεσματικότερος του συνδυασμού με κυκλοφωσφαμίδη .

Το tocilizumab είναι μερικώς ανθρώπινο αντίσωμα που δεσμεύει τον υποδοχέα της IL-6 και αναστέλλει τη σύνδεσή του με την IL-6 (63).

Σχήμα 3

Προτεινόμενος αλγόριθμος θεραπείας ρευματοειδούς αρθρίτιδας και η θέση των αντι-TNF παραγόντων.

¹ Λεφλουνομίδη, σουλφασαλαζίνη, υδροξυχλωροκίνη, κυκλοσπορίνη, ² Παρουσία διαβρώσεων, υψηλού τίτλου ρευματοειδούς παράγοντα ή HAQ>1, MTX: μεθοτρεξάτη, DAS28: Disease activity index 28 (δείκτης ενεργότητας ρευματοειδούς αρθρίτιδας), HAQ: Health assessment Questionnaire (δείκτης εκτίμησης λειτουργικής κατάστασης).



(Μουτσόπουλος Χ, Ντούνης Ε. Το Ρευματοειδές πόδι. Επιστημονικές Εκδόσεις Παριζιάνου, Αθήνα 2006)

Σήμερα η στρατηγική που ακολουθείται είναι ,άμεσα μετά τη διάγνωση ,χορήγηση μικρών δόσεων κορτικοστεροειδών ή ΜΣΑΦ και ενός τροποποιητικού της νόσου φαρμάκου ,το οποίο συνήθως είναι η μεθοτρεξάτη ή η λεφλουνομίδη. Στη συνέχεια και εφ' όσον ο ασθενής δεν έχει ικανοποιητική ανταπόκριση χορηγείται συνδυασμένη θεραπεία (σχήμα 2) .

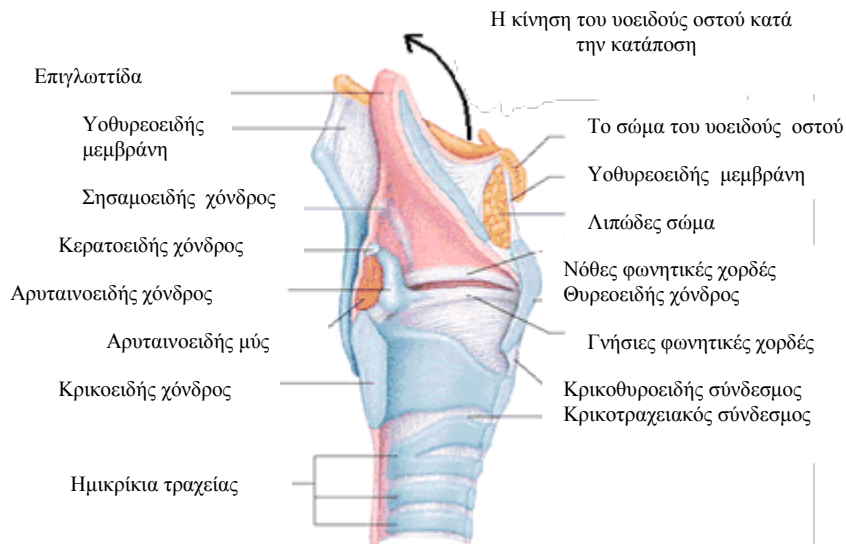
Ο συνδυασμός των αντι- TNFα παραγόντων με τα DMARDs (και κυρίως με τη μεθοτρεξάτη) είναι από τις αποτελεσματικότερες θεραπείες για τους ασθενείς με ΡΑ. Το 50-60% των ασθενών με ενεργό νόσο ,παρά τη λήψη των κλασικών DMARDs ,που αντιπροσωπεύουν τους δυσκολότερους ασθενείς ,βελτιώνονται με τους αντι-TNFα παράγοντες .Εκτός από τον έλεγχο της φλεγμονής ,αναστέλλουν επίσης και την εξέλιξη της αρθρικής καταστροφής και φαίνεται η ικανότητά τους αυτή να είναι ειδική και να οφείλεται στην αναστολή των οστεοκλαστών . Η έγκαιρη θεραπεία και η εντατική παρακολούθηση των περιπτώσεων ασθενών με πρώιμη και επιθετική νόσο ,που δεν ανταποκρίνονται στα κλασικά DMARDs και η επείγουσα προσθήκη βιολογικών παραγόντων ,βελτιώνει κατά πολύ την πρόγνωσή τους(σχήμα 3). Σε ότι αφορά την ασφάλεια τους ,είναι αναγκαία η συνεχής επαγρύπνηση για την εμφάνιση παρενεργειών και ιδιαίτερα λεμφωμάτων και λοιμώξεων .Σημαντικό πάντα παραμένει επίσης και το πρόβλημα του υψηλού κόστους των νέων θεραπειών ,που παραπέμπει άμεσα στην ορθολογική χρήση τους(83) .

Ανατομία - Φυσιολογία

Ανατομία του λάρυγγα

Το όργανο του λάρυγγα βρίσκεται στη μεσότητα του τραχήλου στο σημείο διαχωρισμού της πεπτικής από την αναπνευστική οδό .Η ανώτερη επιφάνειά του βρίσκεται στο επίπεδο του τρίτου αυχενικού σπονδύλου ,ενώ η κατώτερη στο ύψος του έκτου . Συνδέεται με το υοειδές οστό και κατ επέκταση με τη βάση της γλώσσας και ανεβοκατεβαίνει με τις καταποτικές κινήσεις .Αποτελείται από χόνδρους που συνδέονται μεταξύ τους με συνδέσμους και μεμβράνες ,από μύες και από βλεννογόνο που επενδύει τις εσωτερικές τους επιφάνειες .Ο βλεννογόνος του λάρυγγα αποτελείται από πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο στις γνήσιες φωνητικές χορδές και εν μέρει στη λαρυγγική επιφάνεια της επιγλωττίδας και κροσσωτό αναπνευστικό στις υπόλοιπες περιοχές .

(Εικόνα 3)



Χόνδροι του λάρυγγα

Χωρίζονται σε μονήρεις και διπλούς (ζεύγη) . **Οι μονήρεις** είναι:

1.Ο θυρεοειδής χόνδρος , είναι ο μεγαλύτερος ,έχει σχήμα θυρεού ,αποτελείται από δυο συμμετρικά πέταλα ,τα οποία ενώνονται στη μέση γραμμή σχηματίζοντας μια διέδρη γωνία 90 μοιρών στους άνδρες και 120 στις γυναίκες .Από τις δυο άνω και οπίσθιες γωνίες προβάλλουν τα άνω κέρατα του θυρεοειδούς ,ενώ από τις κάτω και οπίσθιες τα κάτω κέρατα .

2.Ο κρικοειδής χόνδρος ,που έχει σχήμα δακτυλιοειδές και αποτελείται από ένα πρόσθιο τμήμα που λέγεται τόξο και το οπίσθιο που λέγεται πέταλο .Στο πέταλο και συγκεκριμένα στα πλάγια αυτού υπάρχουν εκατέρωθεν αρθρικές επιφάνειες για την υποδοχή των αρυταινοειδών χόνδρων (κρικοαρυταινοειδής διάρθρωση),ενώ στα σημεία μετάπτωσης του πετάλου στο τόξο υπάρχουν αρθρικές επιφάνειες που έρχονται σε επαφή με τα κάτω κέρατα του θυρεοειδούς χόνδρου .

3.Ο χόνδρος της επιγλωττίδας ,με σχήμα φύλλου .Ο μίσχος της είναι λεπτός ,έχει φορά προς τα κάτω και προσφύεται στη γωνία των δυο πετάλων του θυρεοειδούς χόνδρου ακριβώς πάνω από την προσθία εντομή .Διακρίνονται δυο επιφάνειες ,η άνω ή πρόσθια (γλωσσική) και η κάτω ή οπίσθια (λαρυγγική) .

Οι διπλοί χόνδροι είναι :

1.Οι **αρυταινοειδείς** οι οποίοι έχουν σχήμα πυραμίδας .Η οπίσθια επιφάνειά τους είναι κοίλη και τριγωνική και στο έξω άκρο της καταλήγει στην μυϊκή απόφυση .Η προσθιοπλάγια επιφάνεια είναι κυρτή και καταλήγει στη φωνητική απόφυση .Η έσω επιφάνεια είναι στενή ,ομαλή και επίπεδη ,η βάση κοίλη και αρθρώνεται με τον κρικοειδή χόνδρο ,ενώ η κορυφή κλίνει προς τα πίσω .

2.Οι **κερατοειδείς**, εδράζονται στην κορυφή των αρυταινοειδών .

3.Οι **σησαμοειδείς χόνδροι** ,είναι μικρά υπολείμματα ελαστικού χόνδρου και εδράζονται πάνω στα ελεύθερα χείλη των αρυταινοεπιγλωττιδικών πτυχών(εικόνα 3).

Αρθρώσεις του λάρυγγα

Διακρίνονται δυο σημαντικές αρθρώσεις σε κάθε πλευρά του λάρυγγα :

1.Η **κρικοθυρεοειδής άρθρωση** ,μεταξύ του κάτω κέρατος του θυρεοειδούς χόνδρου και της αρθρικής επιφάνειας του κρικοειδούς στο σημείο ένωσης του τόξου με το πέταλο .πρόκειται για διάρθρωση που επιτρέπει δυο κυρίως κινήσεις ,την περιστροφή γύρω από έναν εγκάρσιο άξονα και μια ελαφρά διολίσθηση .

2.Η **κρικοαρυταινοειδής άρθρωση** ,μεταξύ της βάσης του αρυταινοειδούς και της ανώτερης και οπίσθιας επιφάνειας του πετάλου του κρικοειδούς .Η διάρθρωση αυτή επιτρέπει δυο κινήσεις ,μια περιστροφική του αρυταινοειδούς γύρω από τον κατακόρυφο άξονα και μια κίνηση διολίσθησης που τείνει να συμπλησιάσει ή να απομακρύνει τους αρυταινοειδείς μεταξύ τους .Η ύπαρξη ενός οπίσθιου κρικοαρυταινοειδούς συνδέσμου προφυλάσσει από τις εκσεσημασμένες κινήσεις των αρυταινοειδών επί του κρικοειδούς .Η διάρθρωση αυτή προσβάλλεται κυρίως από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα ,με αποτέλεσμα να

περιορίζεται η κινητικότητά της ,πράγμα που γίνεται ορατό με την έμμεση λαρυγγοσκόπηση και τη βιντεολαρυγγοσκόπηση .

Μύες του λάρυγγα

Διαιρούνται σε εξωτερικούς και εσωτερικούς ή ιδίους :

A) **Εσωτερικοί μύες** :Αυτοί συνδέουν τους χόνδρους του λάρυγγα μεταξύ τους. Διακρίνονται σε **απαγωγείς** των φωνητικών χορδών (οπίσθιος κρικοαρυταινοειδής) που η κύρια ενέργεια τους είναι η διάνοιξη της γλωττίδας ,και σε **προσαγωγείς** των φωνητικών χορδών (πλάγιος κρικοαρυταινοειδής ,εγκάρσιο τμήμα του μεσαρυταινοειδούς ,έξω τμήμα του θυρεοαρυταινοειδούς μυός) που συγκλείνουν τη γλωττιδική σχισμή .Επίσης σε **τείνοντες τις φωνητικές χορδές** (κρικοθυρεοειδής ,έσω τμήμα του θυρεοαρυταινοειδούς μυός),δύο σε κάθε πλευρά και σε **μύες που ανοίγουν ή κλείνουν την είσοδο του λάρυγγα** (θυρεοεπιγλωττιδικός ,λοξό τμήμα του μεσαρυταινοειδούς μυός ,αρυταινοεπιγλωττιδικός μύς) .

B)**Εξωτερικοί μύες**:Συνδέουν το λάρυγγα με τα γειτονικά όργανα και ιστούς .Διακρίνονται σε δύο ομάδες :α) σε **κάτωθεν του υοειδούς οστού** (στερνοθυρεοειδής ,θυρεουοειδής) και β) σε **μύες του φάρυγγα** (βελονοφαρυγγικός ,φαρυγγουπερώιος ,κάτω σφιγκτήρας του φάρυγγα)

Αγγεία του λάρυγγα

Ο λάρυγγας αιματώνεται από τους **λαρυγγικούς κλάδους της άνω θυρεοειδικής αρτηρίας** , **λαρυγγικούς κλάδους της κάτω θυρεοειδούς αρτηρίας** και **κρικοθυρεοειδείς κλάδους της άνω θυρεοειδούς αρτηρίας** .Οι κλάδοι αυτοί από τις δυο πλευρές συναντώνται στη μέση γραμμή στο άνω τμήμα της κρικοθυρεοειδούς μεμβράνης ,αναστομώνονται μεταξύ τους και εισβάλλουν στο λάρυγγα .Οι φλέβες ακολουθούν την πορεία των αρτηριών .

Νεύρα του λάρυγγα

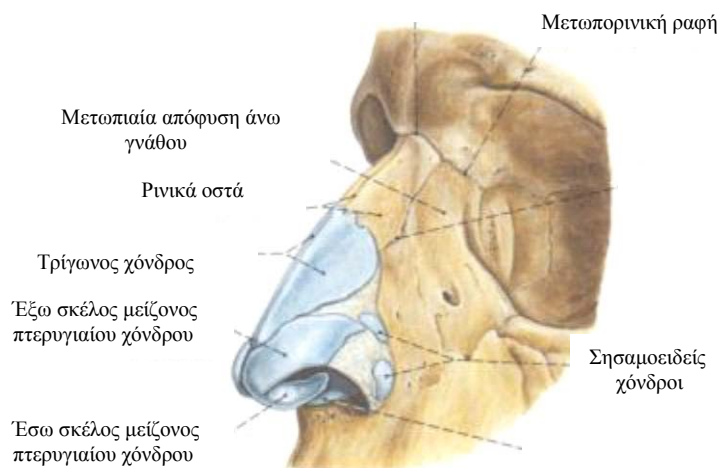
Ο λάρυγγας νευρώνεται από τα **δύο άνω και τα δύο κάτω λαρυγγικά νεύρα** που είναι κλάδοι των πνευμονογαστρικών .Κάθε **άνω λαρυγγικό** έχει δύο κλάδους :α) τον **έσω κλάδο** ,ο οποίος είναι αμιγώς αισθητικός και νευρώνει το εσωτερικό του λάρυγγα μέχρι το επίπεδο των φωνητικών χορδών και β) τον **έξω κλάδο** που είναι κινητικός και νευρώνει το σύστοιχο κρικοθυρεοειδή μυ . Κάθε κάτω ή παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο έχει επίσης δυο κλάδους:α)τον **πρόσθιο –πλάγιο κινητικό** που νευρώνει όλους τους αυτόχθονες μύες του λάρυγγα εκτός από τον κρικοθυρεοειδή και β)τον **οπίσθιο-έσω αισθητικό κλάδο** που νευρώνει το βλεννογόνο του λάρυγγα από τις φωνητικές χορδές και κάτω .Μερικές ίνες του κλάδου αυτού ενώνονται με αντίστοιχες του έσω κλάδου του άνω λαρυγγικού σχηματίζοντας την αγκύλη του Galen(27) .

Ανατομία της ρινός

Η μύτη διακρίνεται στο **εξωτερικό τμήμα** (εξωτερική μύτη) και στο **εσωτερικό** (ρινικές κοιλότητες ή θαλάμες) . Η εξωτερική μύτη είναι μια προεξοχή του προσώπου η υποδομή της οποίας αποτελείται προς τα άνω από ένα οστέινο τμήμα ακίνητο (ρινική πυραμίδα) και από ένα κινητό χόνδρινο τμήμα προς τα κάτω . Η **οστέινη ρινική πυραμίδα** αποτελείται στο μέσο από το **ρινικό οστό** ,πλάγια από τη **μετωπιαία απόφυση της άνω γνάθου** και άνω από τη **ρινική απόφυση του μετωπιαίου οστού** .Το χόνδρινο τμήμα αποτελείται από τον **πλάγιο ρινικό χόνδρο** ή **τρίγωνο χόνδρο** ,από το **μείζονα πτερυγιαίο χόνδρο** και από τους **ελάσσονες πτερυγιαίους χόνδρους**(εικόνα 4).Το σημείο συνένωσης του χόνδρινου με το οστέινο αποτελεί το **απιοειδές στόμιο**.

Το εσωτερικό τμήμα της μύτης χωρίζεται σε δεξιά και αριστερή ρινική θαλάμη μέσω του ρινικού διαφράγματος .Αυτό αποτελείται από ένα οστέινο τμήμα προς τα πίσω (**ύνιδα** ,**κάθετο πέταλο του ηθμοειδούς**) και από ένα χόνδρινο τμήμα προς τα μπροστά ,**τον τετράπλευρο χόνδρο** του ρινικού διαφράγματος .Στο πλάγιο ή έξω τοίχωμα εντοπίζεται το οστό της κάτω ρινικής κόγχης ,το ηθμοειδές και το σφηνοειδές οστό. Παρουσιάζει ανατομικές ιδιαιτερότητες με την ύπαρξη τριών παράλληλων προσεκβολών ,που βρίσκονται η μία άνωθεν της άλλης και ονομάζονται ρινικές κόγχες. **Η άνω και η μέση ρινική κόγχη αποτελούν τμήμα του ηθμοειδούς οστού** ,ενώ η **κάτω αποτελεί αυτόνομο οστό**(εικόνα 5).

Ρινική πυραμίδα



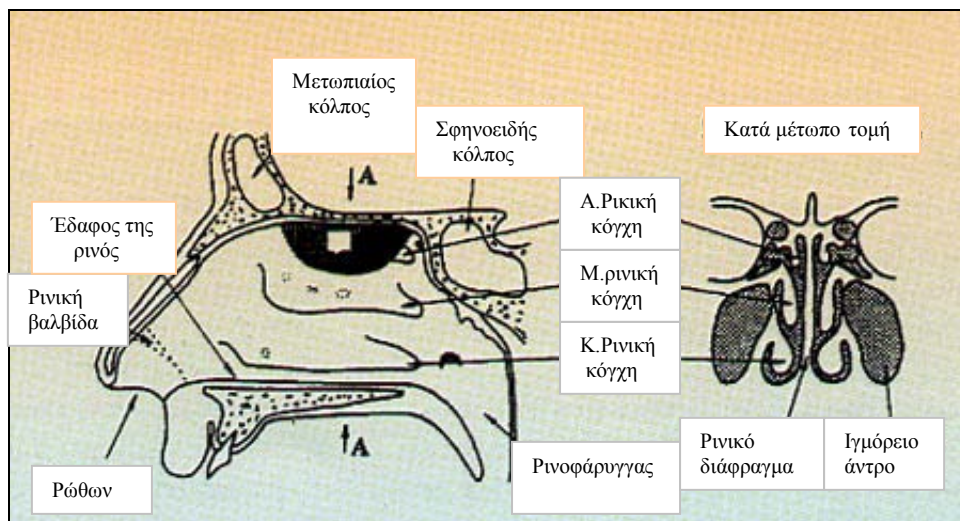
(εικόνα 4)

Ads by Google

(www.tan.ac.il/nose.html)

Ο πρόδρομος της ρινός επενδύεται από δέρμα που περιέχει άφθονους σμηγματογόνους αδένες και τρίχες ,πράγμα που ευνοεί την ανάπτυξη δοθιήνων . Η κυρίως ρινική θαλάμη επενδύεται από βλεννογόνο ,ο οποίος ανάλογα με τη δομή και τη λειτουργία του διακρίνεται σε **δύο τμήματα** :στο **οσφρητικό τμήμα** που είναι υπεύθυνο για την αίσθηση της όσφρησης , καταλαμβάνει την έσω επιφάνεια της άνω ρινικής κόγχης και την απέναντι περιοχή του ρινικού διαφράγματος και αποτελείται από οσφρητικά ,ερειστικά και βασικά κύτταρα, και στο **αναπνευστικό τμήμα** που καλύπτεται από πολύστιβο κροσσωτό κυλινδρικό επιθήλιο και περιέχει άφθονα καλυκοειδή κύτταρα που παράγουν βλέννη. Η κίνηση των κροσσών γίνεται προς την κατεύθυνση του ρινοφάρυγγα ,ώστε σωματίδια που εισέρχονται με τον εισπνεόμενο αέρα να εξέρχονται από τη ρινική κοιλότητα .Κατά τόπους ιδίως στην περιοχή της μέσης και κάτω ρινικής κόγχης ,ο βλεννογόνος είναι παχύς ,μαλακός και χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη άφθονων μεγάλων σπαραγγωδών φλεβικών κόλπων ,λείων μυθικών και ελαστικών ινών .Η δομή αυτή δίνει στο βλεννογόνο των ρινικών κογχών την ικανότητα του στυτικού ιστού ,αναλόγου του στυτικού ιστού του πέους ,ο οποίος υπό την επίδραση φλεγμονωδών ,**θερμικών ,μηχανικών ,χημικών αλλά ακόμα και ψυχικών αιτιών αντανακλαστικά αντιδρά έντονα με αποτέλεσμα την έξοδηση ή την αποδηση των ρινικών κογχών και συνεπώς τη στένωση ή τη διεύρυνση της ρινικής θαλάμης** .Οι αντιδράσεις αυτές ρυθμίζονται από το νευροφυτικό σύστημα μέσω του **σφηνουπερώιου γαγγλίου** .Το γάγγλιο αυτό βρίσκεται στον πτερυγουπερώιο βόθρο και δέχεται νευρικές ίνες από το μείζον επιπολής λιθοειδές νεύρο μέσω του νεύρου του Vidi (**παρασυμπαθητικό :αύξηση ρινικών εκκρίσεων και αγγειοδιαστολή ,συμπαθητικό:αναστολή ρινικών εκκρίσεων και αγγειοσύσπαση**) .

Ανατομία της ρινός



(εικόνα 5)-(Αποψη από τα πλάγια)

(www.tan.ac.il/nose.html)

Εξωτερική μύτη :Οι αρτηρίες προέρχονται από την **προσωπική αρτηρία** ,η οποία είναι κλάδος της έξω καρωτίδας και από τη **ραχιαία της ρινός** ,η οποία είναι κλάδος της οφθαλμικής (κλάδος της έσω καρωτίδας) .Οι φλέβες παροχετεύουν το φλεβικό αίμα στην προσωπική φλέβα .

Νεύρα :η αισθητική νεύρωση προέρχεται από τον πρώτο και δεύτερο κλάδο του τριδύμου και η κινητική από το προσωπικό νεύρο .

Ρινική θάλαμη και παραρρίνιοι .**Αρτηρίες** :προέρχονται τόσο από την έσω ,όσο και από την έξω καρωτίδα .

Έσω καρωτίδα →οφθαλμική αρτηρία →πρόσθια και οπίσθια ηθμοειδής αρτηρία .

Έξω καρωτίδα →έσω γναθιαία αρτηρία→σφηνουπερώιος αρτηρία ,η οποία με τους κλάδους της τροφοδοτεί το πλάγιο ρινικό τοίχωμα και το ρινικό διάφραγμα .

Στο πρόσθιο τμήμα του ρινικού διαφράγματος υπάρχει ένα πλούσιο επιπολής αγγειακό δίκτυο ,που τροφοδοτείται από το σύστημα της έξω και έσω καρωτίδας . Το σημείο αυτό ονομάζεται **κηλίδα του Kiesselbach** και αποτελεί συχνή αιτία ρινορραγιών .

Φλέβες :Η φλεβική παροχέτευση γίνεται μέσω της προσωπικής και οφθαλμικής φλέβας ,του πτερυγοειδούς και φαρυγγικού πλέγματος .

Νεύρα :η αισθητική νεύρωση της ρινός και των παραρρινίων κόλπων προέρχεται από τον 1^ο και 2^ο κλάδο του τριδύμου .

Ανατομία του αυτιού

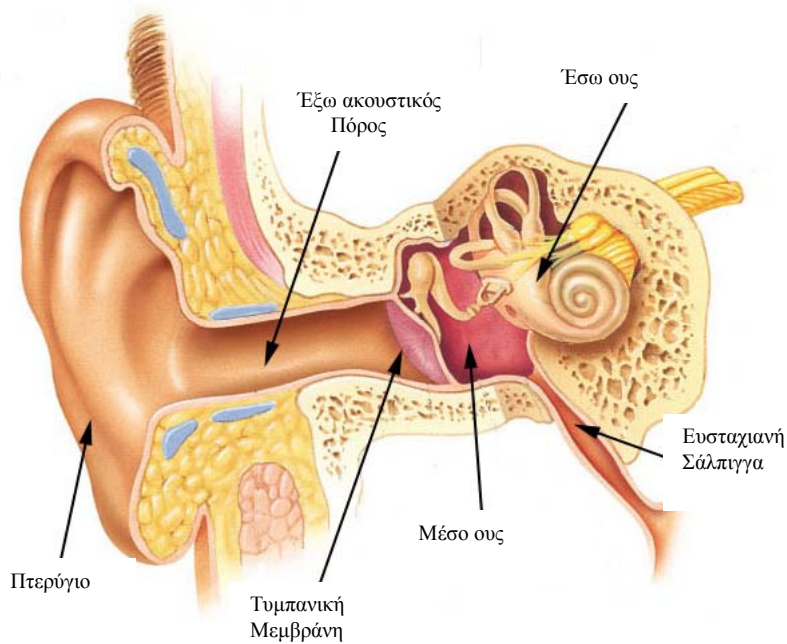
Το αυτί είναι όργανο που εξυπηρετεί δυο αισθήσεις : την ακοή και την αίσθηση ισορροπίας και προσανατολισμού του ανθρώπου στο χώρο .Διακρίνεται σε ένα τμήμα εκτός του εγκεφάλου ,**το περιφερικό** και σε ένα εντός αυτού ,**το κεντρικό** .

Το **περιφερικό τμήμα** αποτελείται :

A)Από το **έξω** και το **μέσον** ούς που συνθέτουν το σύστημα αγωγής του ήχου (τυμπανοοσταριώδες σύστημα) .

B)Από το **έσω** ους (λαβύρινθος) και το **αιθουσοκοχλιακό νεύρο** (κοχλιακή και αιθουσαία μοίρα) όπου γίνεται ο μετασχηματισμός της μηχανικής ενέργειας σε βιοηλεκτρική και η μεταφορά της μέσω του νεύρου προς το κεντρικό τμήμα (εικόνα 6).

Το **κεντρικό τμήμα** αποτελείται από την αιθουσαία και ακουστική οδό ,που ξεκινά από του αντίστοιχους πυρήνες του εγκεφαλικού στελέχους και φτάνει μέχρι το φλοιό των ημισφαιρίων του εγκεφάλου .



(εικόνα 6)

Περιφερικό τμήμα

Η περιφερική μοίρα του ωτός βρίσκεται στο κροταφικό οστό ,το οποίο αποτελείται από τρία επιμέρους οστά :**το τυμπανικό ,το λεπιδοειδές και το λιθοειδές** . Ιδιαίτερο ανατομικό μόρφωμα αποτελεί η μαστοειδής απόφυση ,η οποία προκύπτει από τη συνένωση των τριών επιμέρους τμημάτων του κροταφικού οστού .

Έξω ους

Στο έξω αυτί συμπεριλαμβάνονται **το πτερύγιο και ο έξω ακουστικός πόρος**. Το **πτερύγιο** σχηματίζεται από μια δερματική πτυχή ,που προσκολλάται στερεά στο περιχόνδριο του πτερυγιάιου ελαστικού χόνδρου ,με εξαίρεση το κατώτερο άκρο του, που καλείται λοβίο .Η περιφέρεια του πτερυγίου ονομάζεται **έλικα** .Η πρόσθια επιφάνεια εμφανίζει μια υπέγερση που καλείται ανθέλικα ,η οποία με τη σειρά της οριοθετεί μια χωνοειδή κοιλότητα ,την κόγχη .Η κόγχη οδηγεί στον έξω ακουστικό πόρο .

Ο έξω ακουστικός πόρος αποτελεί έναν οστεοχόνδρινο σωλήνα ,μήκους 2,5-3,5 cm και διαμέτρου 7-9 mm που ξεκινά από την κόγχη και καταλήγει στον τυμπανικό υμένα .Το εξωτερικό ένα τρίτο του είναι χόνδρινο και καταλήγει στο στενότερο σημείο του έξω ακουστικού πόρου που καλείται ισθμός ,από όπου αρχίζει το οστέινο τμήμα .Η ένωση των δυο μοιρών γίνεται με ινώδη ιστό που ονομάζεται "**δακτυλιοειδής σύνδεσμος**" και επιτρέπει την ευκινησία του πτερυγίου και της χόνδρινης μοίρας .Η πορεία του έξω ακουστικού πόρου είναι ελαφρά σιγμοειδής με κατεύθυνση προς τα έσω και άνω .Ο αυλός και των δυο μοιρών περιβάλλεται αντίστοιχα από περιχόνδριο –δέρμα και περίοστεο –δέρμα .Το δέρμα της οστέινης μοίρας είναι πού λεπτό ,στερείται τριχών και βρίσκεται σε άμεση επαφή με το οστό χωρίς την παρεμβολή υποδόριου ιστού ,γεγονός που εξηγεί τη μεγάλη ευαισθησία της περιοχής στον πόνο και τη θερμοκρασία .Επίσης έχει τη μοναδική ικανότητα της μετανάστευσης του επιθηλίου προς τα έξω .Το δέρμα της χόνδρινης μοίρας είναι το ίδιο με το δέρμα του σώματος και φέρει επί πλέον κυψελιδοποιούς αδένες . Το έκκριμα των αδένων αυτών ονομάζεται κυψέλη ,έχει όξινο pH ,μοιάζει με "λιωμένο κερί" και παρεμποδίζει την είσοδο στον έξω ακουστικό πόρο ξένων ουσιών .Παράλληλα έχει μια ανοσοπροστατευτική επιφανειακή λειτουργία ,βακτηριοστατική και αντιμυκητιασική .Η κυψέλη πολλές φορές συσσωρεύεται και σχηματίζει το **βύσμα κυψέλης** ,το οποίο αποφράσσει τον έξω ακουστικό πόρο και προκαλεί βαρηκοΐα αγωγιμότητας και εμβοές .

Ανατομικές σχέσεις του έξω ακουστικού πόρου : αυτος έρχεται σε σχέση με την κροταφογναθική άρθρωση προς τα πρόσω ,τις μαστοειδείς κυψέλες προς τα πίσω ,το μέσο κρανιακό βόθρο προς τα άνω και την παρωτίδα προς τα κάτω και πρόσω .

Αιμάτωση:Το πρόσθιο τμήμα του έξω ωτός αιματώνεται από τον ωτοκροταφικό κλάδο της επιπολής κροταφικής ,ενώ το οπίσθιο από την οπίσθια ωτιαία .

Νεύρωση : Η οπίσθια επιφάνεια του πτερυγίου νευρώνεται αισθητικά από το μείζον ωτιαίο και το ελάσσον ινιακό νεύρο ,ενώ η πρόσθια από το ωτοκροταφικό . Ο έξω ακουστικός πόρος ,νευρώνεται στο μεν πρόσθιο τμήμα του από τον ωτοκροταφικό κλάδο του τριδύμου ,στο δε οπίσθιο από το νεύρο του Arnold που είναι κλάδος του πνευμονογαστρικού .

Μέσο ους

Αποτελείται από τον **τυμπανικό υμένα** ,το **κοίλο του τυμπάνου** που περιέχει την **αλυσίδα των ακουστικών οσταρίων** και το ψ μύες (το υ αναβο λέα και τείνων το τύμπανο μυς),το μαστοειδές άντρο με τις κυψέλες της μαστοειδούς απόφυσης και την ευσταχιανή σάλπιγγα .Όλες οι κοιλότητες του μέσου αυτιού καλύπτονται από βλεννογόνο με αναπνευστικού τύπου επιθήλιο,κυλινδρικό κροσσωτό στην περιοχή του στομίου της ευσταχιανής σάλπιγγας και στο πρόσθιο και κάτω τμήμα του κοίλου του τυμπάνου και κυβοειδές χωρίς κροσσούς στις υπόλοιπες επιφάνειες .

Αιμάτωση : κλάδοι έσω και έξω καρωτίδας.

Νεύρωση : Το μέσον ούς νευρώνεται από το τυμπανικό νεύρο ,που είναι κλάδος του γλωσσοφαρυγγικού .

Ευσταχιανή σάλπιγγα

Είναι ένας βραχύς οστεοχόνδρινος σωλήνας ,που φέρει σε επικοινωνία το μέσο ους με το ρινοφάρυγγα .Πορεύεται μέσα στο λιθοειδές οστό .Αρχίζει από το κάτω τμήμα του πρόσθιου τοιχώματος του κοίλου του τυμπάνου (τυμπανικό στόμιο) και φέρεται προς τα πρόσω ,έσω και ελαφρώς προς τα κάτω για να καταλήξει στο πλάγιο τοίχωμα του ρινοφάρυγγα (ρινοφαρυγγικό στόμιο).**Το ρινοφαρυγγικό στόμιο περιβάλλεται από το σαλπγγικό όγκωμα του Passavant** .Η σάλπιγγα λαμβάνει το οριστικό μήκος της κατά το 7^ο έτος της ηλικίας ,οπότε αυτό κυμαίνεται από 3 έως 4 εκατοστά .Διαιρείται σε δυο τμήματα :α) το **οστέινο** που κείται προς το κοίλο του τυμπάνου ,είναι βραχύτερο (το 1/3 του μήκους της σάλπιγγας),συνορεύει με την έσω καρωτίδα και το λαβύρινθο ,επενδύεται από λεπτό βλεννογόνο που συνάπτεται στερεά με το περίοστεο και στερείται αδένων ,β) το **χόνδρινο** που κείται προς το ρινοφάρυγγα ,αποτελεί τα 2/3 του μήκους ,ο αυλός του σχηματίζεται από χόνδρο ,ο οποίος έχει σχήμα ανεστραμμένου “J” και το άνοιγμα κλείνεται από μεμβράνη από ινώδη συνδετικό ιστό .Σε επαφή με τη μεμβράνη έρχεται το λιπάδες σώμα του Ostman , το οποίο αποτελεί υπομόχλιο του τείνοντος το υπερώιο ιστίο μυός .Το χόνδρινο τμήμα επενδύεται από παχύ βλεννογόνο ,ο οποίος φέρει πλήθος αδένων και συνάπτεται χαλαρά με το περιχόνδριο .Το επιθήλιο του βλεννογόνου της ευσταχιανής σάλπιγγας είναι μονόστιβο κροσσωτό με καλυκοειδή κύτταρα και μεταπίπτει σε πολύστιβο προς το φάρυγγα .Οι κροσσοί κινούνται με φορά από το κοίλο του τυμπάνου προς το φάρυγγα Το χόριο στη χόνδρινη μοίρα περιέχει λεμφαδενικό ιστό ,ο οποίος αθροίζεται προς το φαρυγγικό στόμιο και σχηματίζει τη σαλπγγική αμυγδαλή .

Οι μύες της ευσταχιανής σάλπιγγας : υπάρχουν τρεις μυες που σχετίζονται με τη λειτουργία της :α) ο **τείνων το υπερώιο ιστίο** ,β) ο **ανεκκτήρας της υπερώας** και γ) ο **σαλπγγοφαρυγγικός** .Ο σπουδαιότερος είναι ο τείνων το υπερώιο ιστίο , ο οποίος ανοίγει και διαστέλλει τον αυλό της ευσταχιανής σάλπιγγας .Αυτή σε κατάσταση ηρεμίας είναι κλειστή και ανοίγει κατά την κατάποση και το χασμουρητό.

Λειτουργία της ευσταχιανής σάλπιγγας :ο ρόλος της είναι σημαντικός για τη λειτουργία του μέσου αυτιού και την παθογένεια πολλών παθήσεων .Η βασική λειτουργία του είναι ο αερισμός του κοίλου του τυμπάνου και κατ επέκταση των κυψελών της μαστοειδούς από το ρινοφάρυγγα .Έτσι επιτυγχάνεται η εξισορρόπηση των πιέσεων που ασκούνται στις δυο επιφάνειες της τυμπανικής μεμβράνης ,δηλαδή της ατμοσφαιρικής –εξωτερικής ,μέσω του έξω ακουστικού πόρου και της εσωτερικής ,μέσω της ευσταχιανής σάλπιγγας ,με αποτέλεσμα την “άριστη δυνατή” δόνηση της τυμπανικής μεμβράνης . Η ευσταχιανή σάλπιγγα συμβάλλει επίσης στην προστασία του μέσου αυτιού από τις εκκρίσεις του

ρινοφάρυγγα και την ηχητική πίεση από την περιοχή αυτού ,καθώς και στον καθαρισμό και την παροχέτευση των εκκρίσεων του μέσου αυτιού προς το ρινοφάρυγγα χάρη στη βλεννοκροσσωτή λειτουργία του επιθηλίου της .

Τυμπανικός υμένας ή τύμπανο

Ο τυμπανικός υμένας έχει διάμετρο 1 cm περίπου , πάχος 30-90 μm και γκριζολευκωπή χροιά .Παρουσιάζει δυο μοίρες ,την **τεταμένη** που είναι μεγαλύτερη και τη **χαλαρά** η οποία καταλαμβάνει το ανώτερο τμήμα του τυμπανικού υμένα . Η τεταμένη μοίρα προσφύεται στον τυμπανικό δακτύλιο και αποτελεί το έξω τοίχωμα του μεσοτυμπανίου ,ενώ η χαλαρά στην εντομή του Rivini και βρίσκεται στο ύψος του επιτυμπάνου .

Αποστολή της τυμπανικής μεμβράνης είναι αφ ενός η μετάδοση των ηχητικών κυμάτων και αφ ετέρου η προστασία της στρογγύλης θυρίδας από την πρόσκρουση της ηχητικής ενέργειας σ αυτή .

Ο τυμπανικός υμένας στην τεταμένη μοίρα του αποτελείται από τρεις στιβάδες . Η έξω στιβάδα αποτελεί τη συνέχεια του δέρματος του έξω ακουστικού πόρου . Η έσω στιβάδα αποτελεί συνέχεια του βλεννογόνου του κοίλου του τυμπάνου .Η μέση ή ινώδης στιβάδα ,η οποία λείπει στη χαλαρή μοίρα ,αποτελείται από ίνες συνδετικού ιστού που έχουν ακτινωτή διάταξη προς τα έξω και κυκλική προς τα έσω .

Νεύρωση :Η αισθητική νεύρωση της έξω επιφάνειας της τυμπανικής μεμβράνης προέρχεται από κλάδο του ωτοκροταφικού νεύρου και τον ωτιαίο κλάδο του πνευμονογαστρικού .Η έσω επιφάνεια νευρώνεται από το τυμπανικό πλέγμα .

Κοίλο του τυμπάνου

Είναι μια αεροφόρος κοιλότητα που βρίσκεται μεταξύ έξω και έσω ωτος και αποτελεί τη γέφυρα επικοινωνίας μεταξύ τους .Έχει σχήμα αμφίκουλου φακού , η χωρητικότητά του ανέρχεται σε 0,8 cm³ και υποδιαιρείται από πάνω προς τα κάτω σε τρία επίπεδα ,το **επιτύμπανο** ή **αττικός θόλος** ,το **μεσοτύμπανο** και το **υποτύμπανο** . Εμφανίζει έξι τοιχώματα :το **πλάγιο** ή **έξω τοίχωμα** το οποίο σχηματίζεται στην περιοχή του μεσοτυμπάνου από την τεταμένη μοίρα της τυμπανικής μεμβράνης , στο **επιτύμπανο** από τη χαλαρά μοίρα ενώ στο υποτύμπανο από οστό(εικόνα 7) .

Το έσω τοίχωμα : χωρίζει το μέσο από το έσω ους . Στο κέντρο του παρατηρείται μια οστέινη προβολή καλυπτόμενη από βλεννογόνο που ονομάζεται ακρωτήριο και αντιστοιχεί στη βασική έλικα του κοχλίου .Πάνω και πίσω από το ακρωτήριο βρίσκεται η ωοειδής θυρίδα ,η οποία αποφράσσεται από τη βάση του αναβολέα . Η ωοειδής θυρίδα χωρίζει το μέσο ους από την αιθουσαία κλίμακα του κοχλίου . Κάτω και πίσω από το ακρωτήριο βρίσκεται η στρογγύλη θυρίδα η οποία αποφράσσεται από το δευτερεύοντα τυμπανικό υμένα και χωρίζει το μέσο ους από την τυμπανική κλίμακα του κοχλίου .Πάνω από την ωοειδή θυρίδα βρίσκεται "ο προσωπικός ή φαλλοπιανός πόρος" ,που αποτελεί τον οστέινο σωλήνα μέσα στον οποίο πορεύεται και προστατεύεται το προσωπικό νεύρο(οριζόντια ή τυμπανική μοίρα) .Πάνω από την οριζόντια μοίρα του προσωπικού νεύρου βρίσκεται μια ακόμη οστέινη προβολή ,που αντιστοιχεί στη λύκηθο του οριζόντιου ημικύκλιου σωλήνα .Μεταξύ της στρογγύλης και της ωοειδούς θυρίδας ,στο όριο μεταξύ

έσω και οπισθίου τοιχώματος του κοίλου του τυμπάνου παρατηρείται ένα εκκόλπωμα ,που ονομάζεται τυμπανικός κόλπος .

Το πρόσθιο ή καρωτιδικό τοίχωμα :στο ανώτερο τμήμα του τοιχώματος αυτού βρίσκεται το τυμπανικό στόμιο της ευσταχιανής σάλπιγγας .Πλάγια του στομίου βρίσκεται η λιθοτυμπανική σχισμή απ' όπου εξέρχεται η χορδή του τυμπάνου . Το τοίχωμα αυτό βρίσκεται σε στενή σχέση με τον καρωτιδικό σωλήνα μέσα στον οποίο πορεύεται η έσω καρωτίδα .

Το οπίσθιο ή μαστοειδικό τοίχωμα :προς τα άνω στο ύψος του επιτυμπανίου βρίσκεται η είσοδος προς το μαστοειδές άντρο και λίγο πιο κάτω υπάρχει μια οστέινη προβολή που ονομάζεται πυραμοειδής εξοχή ,μέσα από την οποία εξέρχεται ο μυς του αναβολέα .Πάνω από την πυραμοειδή εξοχή βρίσκεται ένα τρήμα ,από το οποίο εισέρχεται η χορδή του τυμπάνου στην τυμπανική κοιλότητα .Η χορδή του τυμπάνου αποτελεί κλάδο του προσωπικού νεύρου , διαπερνά το κοίλο του τυμπάνου διερχόμενη μεταξύ της λαβής της σφύρας και του μακρού σκέλους του άκμονα και είναι υπεύθυνη για τη γεύση στα δυο πρόσθια τριτημόρια της γλώσσας .Πίσω από την πυραμοειδή εξοχή βρίσκεται η καμπή του προσωπικού νεύρου που σχηματίζεται από τη μετάπτωση της οριζόντιας μοίρας στην κατιούσα ή μαστοειδική μοίρα του προσωπικού νεύρου .

Άνω τοίχωμα :καλείται και οροφή του κοίλου του τυμπάνου και το χωρίζει από το μέσο κρανιακό βόθρο .

Κάτω τοίχωμα :Έρχεται σε στενή επαφή με το σφαγιδιτικό βολβό .Σπάνια το τοίχωμα αυτό μπορεί να λείπει και τότε εισέρχεται στο κοίλο του τυμπάνου ο σφαγιδιτικός βολβός .

Ακουστικά οστάρια και μύες του κοίλου του τυμπάνου

Στο κοίλο του τυμπάνου βρίσκονται διατεταγμένα τα τρία ακουστικά οστάρια. Καλύπτονται από βλεννογόνο και συνδέονται μεταξύ τους με αρθρώσεις ,ενώ στη στήριξή τους σημαντικό ρόλο παίζουν σύνδεσμοι που βρίσκονται μεταξύ των οσταρίων και των τοιχωμάτων του κοίλου του τυμπάνου .Τα οστάρια είναι τρία ,**η σφύρα, ο άκμονας και ο αναβολέας**(εικόνα 7) . Αποτελούν την ακουστική αλυσίδα και μεταφέρουν τις δονήσεις (ηχητική ενέργεια) του τυμπανικού υμένα ενισχυμένες στην ωοειδή θυρίδα και από κει στο έσω ους .**Η σφύρα** (βάρος 22-24mgr ,μήκος 8-9 mm) ,αποτελείται από την κεφαλή που βρίσκεται στον επιτυμπάνιο χώρο, τον αυχένα και τη λαβή που είναι στερεά συνδεδεμένη με τον τυμπανικό υμένα και βρίσκονται στον μεσοτυμπάνιο χώρο .Στο σημείο μετάπτωσης του αυχένα στη λαβή ,υπάρχει μια προεξοχή που καλείται βραχεία απόφυση της σφύρας .Η κεφαλή της σφύρας είναι ωοειδής και προς τα πίσω φέρει αρθρική επιφάνεια για την διάρθρωσή της με τον άκμονα . **Ο άκμονας** (βάρος 25 mgr) ,έχει μορφή προγομφίου οδόντα με δυο ρίζες .Στο σώμα του υπάρχει αρθρική επιφάνεια για τη σύνδεσή του με την κεφαλή της σφύρας .Φέρει δυο αποφύσεις ,μια βραχεία ,που ονομάζεται βραχύ σκέλος και έχει οριζόντια θέση μέσα στο ακμονικό βοθρίο και μια μακριά ,που ονομάζεται μακρό σκέλος ,είναι λεπτότερη ,έχει πορεία κατακόρυφη και αρθρώνεται ,μέσω της φακοειδούς απόφυσης ,με τον αναβολέα .**Ο αναβολέας** είναι το μικρότερο οστάριο του σώματος (μήκος 3,3 mm ,βάρος 2 mgr) .Βρίσκεται στο μεσοτυμπάνιο χώρο . Έχει μια κεφαλή που αρθρώνεται με τη φακοειδή απόφυση του μακρού σκέλους του άκμονα ,έναν αυχένα ,δυο σκέλη ,το πρόσθιο και το οπίσθιο και τη βάση που εφαρμόζει στην ωοειδή θυρίδα .Η βάση

συνδέεται με την περίμετρο της ωοειδούς θυρίδας με το δακτυλιοειδή σύνδεσμο ,γεγονός που επιτρέπει κινητικότητα στη βάση του αναβολέα .

Μύες του κοίλου του τυμπάνου :Είναι δυο ,ο τείνων το τύμπανο μυς που νευρώνεται από το έσω πτερυγοειδές νεύρο ,κλάδο του τριδύμου ,και ο μυς του αναβολέα ,που νευρώνεται από κλάδο του προσωπικού νεύρου .Οι δυο αυτοί μύες έχουν προστατευτικό ρόλο προστατεύοντας το έσω ους από υπερβολικές απότομες κινήσεις της βάσης του αναβολέα .Ο τείνων το τύμπανο μυς με τη σύσπασή του έλκει το τύμπανο προς τα έσω ,ενώ ο μυς του αναβολέα φέρει τη βάση του αναβολέα ελαφρώς προς τα άνω ,καθηλώνοντας με αυτό τον τρόπο και οι δυο μαζί την ακουστική αλυσίδα .

Αεροφόρες κοιλότητες του κροταφικού οστού (κυψέλες)

Το μαστοειδές άντρο είναι η μεγαλύτερη αεροφόρος κοιλότητα της μαστοειδούς απόφυσης .Το κοίλο του τυμπάνου επικοινωνεί με το μαστοειδές άντρο διαμέσου της εισόδου προς το άντρο που βρίσκεται στο οπίσθιο άκρο του επιτυμπανίου χώρου Μέσα στο χώρο αυτό προβάλλει το βραχύ σκέλος του άκμονα ,κάτω από το οποίο βρίσκεται το προσωπικό νεύρο .Το πρόσθιο τοίχωμα του άντρου επικοινωνεί με τον επιτυμπάνιο χώρο ,το έσω γεινιάζει με τον οπίσθιο και τον οριζόντιο ημικύκλιο σωλήνα ,το άνω με τη μήνιγγα του μέσου κρανιακού βόθρου και το έξω τοίχωμα με το λιθολεπιδοειδές πέταλο ή διάφραγμα του Korner .Πίσω και κάτω έρχεται σε επικοινωνία με τις υπόλοιπες μαστοειδείς κυψέλες .Πρόκειται για μικρές αεροφόρες κοιλότητες ,που επικοινωνούν μεταξύ τους και με το μαστοειδές άντρο .Η είσοδος του αέρα γίνεται διαμέσου του κοίλου του τυμπάνου από την ευσταχιακή σάλπιγγα .

Έσω ους ή λαβύρινθος

Βρίσκεται στο λιθοειδές οστό και ονομάζεται και **λαβύρινθος** λόγω της πολύπλοκης κατασκευής του .Περιλαμβάνει τον οστέινο λαβύρινθο που περικλείει τον υμενώδη λαβύρινθο και τον έσω ακουστικό πόρο με το αιθουσοκοχλιακό και προσωπικό νεύρο

Οστέινος και υμενώδης λαβύρινθος

Αποτελείται από τρεις χώρους που επικοινωνούν μεταξύ τους :**τον κοχλία** προς τα πρόσω ,**την αίθουσα** στο μέσο και **τους ημικύκλιους σωλήνες** προς τα πίσω .Μεταξύ του οστέινου και υμενώδη λαβύρινθου υπάρχει ο περιλεμφικός χώρος ο οποίος πληρούται από ένα υγρό ,**την περιλέμφο που είναι πλούσια σε Na** . Η περιλέμφος μέσω ενός λεπτού σωλήνα ,του υδραγωγού του κοχλία (περιλεμφικός πόρος) ,επικοινωνεί με τον υπαραχνοειδή χώρο των μηνίγγων και μέσω του υδραγωγού της αίθουσας με τον υποσκληρίδιο χώρο .**Ο υμενώδης λαβύρινθος** ο οποίος αποτελεί ένα κλειστό σύστημα πληρούται από άλλο υγρό την **ενδολέμφο πλούσια σε K** . Η ενδολέμφος παροχετεύεται με τον ενδολεμφικό πόρο ο οποίος ξεκινά με τον ελλειπτικοσφαιρικό πόρο που συνενώνει το σφαιρικό με το ελλειπτικό κυστίδιο ,πορεύεται μέσα στον υδραγωγό της αίθουσας και απολήγει με τυφλό και ανευρυσμένο άκρο ,τον **ενδολεμφικό σάκο** ,μεταξύ των δυο πετάλων της σκληράς μήνιγγας ,στην οπίσθια άνω επιφάνεια του λιθοειδούς οστού .*Τα τοιχώματα του ενδολεμφικού σάκου πιθανώς συμμετέχουν στην απορρόφηση της ενδολέμφου .*

Αίθουσα

Βρίσκεται μεταξύ κοχλία και ημικύκλιων σωλήνων .Προς τα έξω έρχεται σε σχέση με το κοίλο του τυμπάνου με το οποίο επικοινωνεί μέσω της ωοειδούς θυρίδας ,η οποία αποφράσσεται από τη βάση του αναβολέα και το δακτυλιοειδή σύνδεσμο .

Η οστέινη αίθουσα φέρει δυο εντυπώματα ,που υποδέχονται το **σφαιρικό** και το **ελλειπτικό** κυστίδιο ,τα οποία αποτελούν την υμενώδη μοίρα της .Τα δυο κυστίδια επικοινωνούν μεταξύ τους με τον ελλειπτικοσφαιρικό πόρο ,ο οποίος φέρει την ελλειπτικοενδολεμφική βαλβίδα του Bast ,που ρυθμίζει τη ροή της ενδολέμφου . Ο πόρος αυτός αποτελεί την αρχή του ενδολεμφικού πόρου .

Η αίθουσα προς τα εμπρός ενώνεται με τον οστέινο κοχλία ,ενώ προς τα πίσω έρχεται σε επικοινωνία με τους ημικύκλιους σωλήνες ,ενώ τα πέντε στόμια των υμενωδών ημικυκλίων σωλήνων εκβάλλουν στο ελλειπτικό κυστίδιο .

Οι ημικύκλιοι σωλήνες

Είναι τρεις και διατάσσονται στις τρεις διαστάσεις του χώρου(εικόνα 7) .**Ο άνω κάθετος ημικύκλιος σωλήνας** βρίσκεται σε επίπεδο κάθετο προς τον επιμήκη άξονα του λιθοειδούς .**Ο οπίσθιος κάθετος** βρίσκεται σε επίπεδο παράλληλο με τον επιμήκη άξονα του λιθοειδούς .Το ένα σκέλος του άνω κάθετου ενώνεται με το αντίστοιχο σκέλος του οπισθίου κάθετου ημικυκλίου σωλήνα και έτσι με κοινό άκρο εκβάλλουν στην αίθουσα .**Ο οριζόντιος ή έξω ή πλάγιος ημικύκλιος σωλήνας** βρίσκεται σε επίπεδο τέτοιο που τέμνει κάθετα τη διέδρη γωνία που σχηματίζουν οι δυο άλλοι κάθετοι ημικύκλιοι σωλήνες και προβάλλει στον επιτυμπάνιο χώρο και στην είσοδο προς το μαστοειδές άντρο .Οι ημικύκλιοι σωλήνες εκβάλλουν στην αίθουσα .Το ένα σκέλος τους πριν την εκβολή διευρύνεται και σχηματίζει τη λήκυθο .Τα δυο μη διευρυσμένα σκέλη των καθέτων ημικυκλίων σωλήνων ενώνονται και εκβάλλουν στην αίθουσα με κοινό στόμιο .Έτσι ενώ τα σκέλη των ημικυκλίων σωλήνων είναι έξι ,οι εκβολές προς την αίθουσα είναι πέντε .Εγκάρσια προς τον επιμήκη άξονα κάθε λυκήθου και κάθετα προς την πορεία του ημικύκλιου σωλήνα βρίσκεται μια ακρολοφία ,η ληκυθική ή **ακουστική ακρολοφία** .Οι αντίστοιχοι υμενώδης ημικύκλιοι σωλήνες εκβάλλουν στο ελλειπτικό κυστίδιο .

Τόσο η αίθουσα όσο και οι ημικύκλιοι σωλήνες αποτελούν το περιφερικό τμήμα του οργάνου της ισορροπίας και του προσανατολισμού του ανθρώπου στο χώρο . Οι τελικές αισθητικές νευρικές απολήξεις βρίσκονται αφ ενός στο σφαιρικό και το ελλειπτικό κυστίδιο ,αφ ετέρου στη λήκυθο των ημικύκλιων σωλήνων .Σε κάθε κυστίδιο υπάρχει από μια ακουστική κηλίδα με τον ωτολιθοφόρο υμένα και τα τριχωτά νευρικά κύτταρα που ερεθίζονται από τη βαρύτητα της γης και τις γραμμικές επιταχύνσεις .Πάνω στην ακουστική ακρολοφία κάθε ληκυθου βρίσκεται το κυπέλιο με τα αισθητικά κύτταρα που ερεθίζονται από τις γωνιακές επιταχύνσεις .Σ αυτές τις τελικές αισθητικές απολήξεις φθάνουν οι περιφερικές αποφυάδες των δίπολων κυττάρων του αιθουσαίου γαγγλίου (γάγγλιο του Scarpa) ,το οποίο βρίσκεται στον πυθμένα του έσω ακουστικού πόρου .Στην ελεύθερη επιφάνεια των αισθητικών κυττάρων βρίσκονται διατεταγμένοι οι στερεοκροσσοί και ένα κινوسίλιο .Η κάμψη των στερεοκροσσών προς το κινوسίλιο ερεθίζει το κύτταρο και ο ερεθισμός αυτός μέσω των νευρικών αποφυάδων του αιθουσαίου γαγγλίου μεταβιβάζεται στο Κ.Ν.Σ.

Κοχλίας

Ο οστέινος κοχλίας έχει σχήμα κελύφους σαλιγκαριού με δύομιση στροφές (έλικες) (εικόνα 7). Βρίσκεται μπροστά από την αίθουσα από την οποία ξεκινά και τελειώνει με κλειστό άκρο το θόλο. Ο κεντρικός άξονας του κοχλίας ονομάζεται άτρακτος και μέσα σ αυτόν βρίσκεται το κοχλιακό νεύρο και η κοχλιακή αρτηρία.

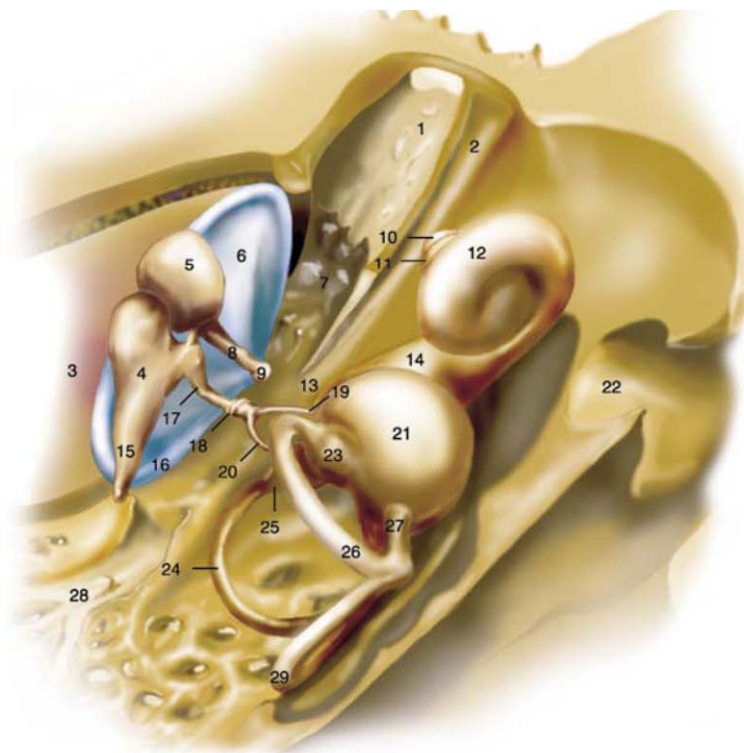
Η βάση του κοχλίας συνδέεται με τον πυθμένα του έσω ακουστικού πόρου, ενώ η κορυφή του κείται προς την πλευρά του κοίλου του τυμπάνου. Ο αυλός των ελίκων με ένα οστέινο και ένα μεμβρανώδες πέταλο διαιρείται σε δυο κλίμακες: α) την **κλίμακα της αίθουσας προς τα άνω**, που επικοινωνεί με την αίθουσα και καταλήγει στην ωοειδή θυρίδα η οποία αποφράσσεται από τη βάση του αναβολέα και β) την **κλίμακα του τυμπάνου προς τα κάτω**, που καταλήγει στη στρογγύλη θυρίδα η οποία φράσσεται από το δευτερεύοντα τυμπανικό υμένα.

Οι δυο κλίμακες επικοινωνούν μεταξύ τους στην κορυφή του κοχλίας με το ελικότρημα και πληρούνται από περιλέμφο. Η περιλέμφος μέσω του περιλεμφικού πόρου (υδραγωγού του κοχλίας) που συνδέει την κλίμακα του τυμπάνου με τον υπαραχοειδή χώρο, παροχετεύεται στον υπαραχοειδή χώρο.

Το έσω περίοστεο του οστέινου κοχλίας παρουσιάζει δυο παχύνσεις, μια στην άνω επιφάνεια του οστέινου ελικοειδούς πετάλου, την ελικοειδή στεφάνη και μια στην έσω πλευρά του έξω τοιχώματος του κοχλίας, τον ελικοειδή σύνδεσμο. Στον ελικοειδή σύνδεσμο προσφύεται η αγγειώδης ταινία, η οποία τροφοδοτείται από αρτηρίδια που προέρχονται από την άτρακτο και πιθανώς έχει σχέση με την παραγωγή της ενδολέμφου. Στο εσώτατο σημείο του ελικοειδούς πετάλου σχηματίζεται μια αύλακα, ο ελικοειδής πόρος που περιέχει το ελικοειδές γάγγλιο. Το γάγγλιο αυτό αποτελείται από δίπολα κύτταρα, οι περιφερικές αποφυάδες των οποίων πηγαίνουν προς τα τριχωτά κύτταρα του οργάνου του Corti, οι δε κεντρικές προς τον άξονα του κοχλίας για να σχηματίσουν το κοχλιακό νεύρο. Ο υμενώδης κοχλίας λέγεται και κοχλιακός πόρος και βρίσκεται μεταξύ της κλίμακας του τυμπάνου και της κλίμακας της αίθουσας. Είναι λεπτός ελικοειδής σωλήνας που σε κάθετη διατομή έχει σχήμα τριγώνου. Προς τα κάτω αφορίζεται από την κλίμακα του τυμπάνου με τη βασική μεμβράνη, προς τα πάνω από την κλίμακα της αίθουσας με τη μεμβράνη του Reissner, ενώ προς τα έξω από τον οστέινο κοχλίας με την αγγειώδη ταινία. Πληρούται από ενδολέμφο και συνδέεται με το σφαιρικό κυστίδιο με το συνδετικό πόρο. Μέσα στον κοχλιακό πόρο και πάνω στη βασική μεμβράνη βρίσκονται οι τελικές αισθητικές απολήξεις του κοχλιακού νεύρου και το όργανο του Corti, υπεύθυνο για την αίσθηση της ακοής. Η βασική μεμβράνη είναι μια λεπτή ταινία που αποτελείται από ίνες ικανές να δοσούνται. Το πλάτος της αυξάνει από τη βασική έλικα προς την κορυφή του κοχλίας. Πάνω στη βασική μεμβράνη βρίσκεται το όργανο του Corti που αποτελείται από τα στηρικτικά κύτταρα και τα αισθητικά τριχωτά κύτταρα, όπου γίνεται ο μετασχηματισμός της μηχανικής σε ηλεκτρική ενέργεια. Τα κύτταρα αυτά διακρίνονται: α) στα έσω τριχωτά κύτταρα που είναι διατεταγμένα σε μια σειρά και ο αριθμός τους υπολογίζεται στις 3.500 και β) στα έξω τριχωτά κύτταρα που είναι διατεταγμένα σε 3-5 σειρές, τη μια πίσω από την άλλη και ο αριθμός τους υπολογίζεται σε 12.000-19.000. Η επιφάνεια των τριχωτών κυττάρων είναι ειδικά διαμορφωμένη και φέρει δέσμη τριχών, τα στερεοσίλια (100-120 για τα έξω και 60 για τα έσω), τα οποία έχουν διαφορετικό μήκος. Σε αντίθεση με τα αισθητικά τριχωτά κύτταρα της αίθουσας και των ημικύκλιων σωλήνων δεν υπάρχουν κινოსίλια. Τα έξω τριχωτά κύτταρα είναι νεότερα φυλογενετικά, πιο ευπαθή, διεγείρονται από χαμηλής έντασης ερεθίσματα και καταστρέφονται

γρηγορότερα από βλαπτικούς παράγοντες(χημικές ουσίες ,τοξίνες ,ήχους υψηλής έντασης). Τα αισθητικά αυτά κύτταρα υποστηρίζονται πάνω στη βασική μεμβράνη από τα στηρικτικά κύτταρα . Το όργανο του Corti καλύπτεται από την καλυπτήριο μεμβράνη ,η οποία εκφύεται από την ελικοειδή στεφάνη ,καλύπτει το όργανο του Corti μέχρι και τα έξω τριχωτά κύτταρα και συνδέεται στενά με τις τρίχες των τριχωτών κυττάρων . Ο ρόλος της πιθανώς είναι ανάλογος με αυτόν του κυπελίου των ημικύκλιων σωλήνων .

Νεύρωση του κοχλία :Γίνεται από τα δίπολα κύτταρα του ελικοειδούς γαγγλίου μέσω προσαγωγών και απαγωγών ιών (νευρώνων).Οι προσαγωγές (κεντρομόλες)ίνες φέρονται από την περιφέρεια προς το κέντρο και συνδέουν το όργανο του Corti με τον ομόπλευρο κοχλιακό πυρήνα .Υπολογίζονται σε 32.000.Η πλειονότητα τους(95%) καταλήγει στα έσω τριχωτά κύτταρα ,ενώ μόνο το 5% συνδέεται με το σύστημα των έξω τριχωτών κυττάρων . Το γεγονός αυτό και η αριθμητική υπεροχή των έξω τριχωτών κυττάρων διαμορφώνει μια σχέση μεταξύ έξω και έσω τριχωτών κυττάρων 1:20 στη σύνθεση του κοχλιακού νεύρου ,όσον αφορά τον κοχλία .Οι απαγωγές (φυγόκεντρες) ίνες φέρονται από το κέντρο προς την περιφέρεια .Συγκεκριμένα από την άνω ελαία μέσω της ελαιοκοχλιακής δέσμης καταλήγουν στα τριχωτά κύτταρα του οργάνου του Corti . Ο αριθμός τους υπολογίζεται σε 1.800 αλλά η λειτουργική σημασία τους δεν είναι ακόμα πλήρως διευκρινισμένη .



(εικόνα 7- Τοπογραφική ανατομική του ωτός εκ των έσω)-(Andras Csillag MD,PhD,DSc .Atlas of the Sensory Organs .Functional and Clinical Anatomy 2005)

Ανατομία του ωτός : 1.Ευσταχιανή σάλπιγγα (οστέινο τμήμα)2. Αύλακα του τείνοντος το τύμπανο μύος 3.Εξω ακουστικός πόρος 4.Άκμων 5.Σφύρα 6.Τυμπανική μεμβράνη 7.Υποτυμπάνια μοίρα 8.Λαβή της σφύρας 9.Ομφαλός 10.Τρίτη έλικα του κοχλία 11.Δεύτερη έλικα του κοχλία 12.Πρώτη έλικα του κοχλία 13.Κοχλιαροειδής απόφυση 14.Βασική έλικα του κοχλία 15.Βραχύ σκέλος του άκμονα 16.Ινώδης δακτύλιος 17.Μακρό σκέλος του άκμονα 18.Άρθρωση άκμονα –αναβολέα 19.Αναβολέας –πρόσθιο σκέλος 20.Αναβολέας –οπίσθιο σκέλος 21.Αίθουσα 22.Έσω ακουστικός πόρος 23.Λήκυθος του πρόσθιου ημικύκλιου σωλήνα 24.Οριζόντιος ημικύκλιος σωλήνας 25.Αμπούλα του οριζόντιου ημικύκλιου σωλήνα 26.Πρόσθιος ημικύκλιος σωλήνας 27.Κοινό σκέλος 28.Μαστοειδής κυψέλες 29.Οπίσθιος ημικύκλιος σωλήνας

Τα υγρά του λαβυρίνθου

Η περιλέμφος μοιάζει στη σύστασή της με το εξωκυττάριο υγρό και είναι διήθημα του αίματος των τριχοειδών αγγείων το περιλεμφικού χώρου .Απορροφάται κατά πάσα πιθανότητα από τα φλεβώδη τριχοειδή αγγεία της περιοχής της κλίμακας του τυμπάνου ,ενώ ο περιλεμφικός πόρος (υδραγωγός του κοχλίου) ,που φέρει σε επικοινωνία την περιλέμφο με τον υπαραχοειδή χώρο φαίνεται ότι παίζει δευτερεύοντα ρόλο στην παροχέτευσή της .

Η ενδολέμφος μοιάζει με το ενδοκυττάριο υγρό και πιστεύεται ότι σχηματίζεται στην αγγειώδη ταινία ,τα κύτταρα της οποίας παρουσιάζουν μια αυξημένη δραστηριότητα ανταλλαγής της ύλης .Η ενδολέμφος απορροφάται από το τοίχωμα του ενδολεμφικού σάκου .Εκτός από τα δυο αυτά υγρά υπάρχει και η κορτιλέμφος που περιβάλλει τα αισθητικά τριχωτά κύτταρα του οργάνου του Corti και πληρεί τις σήραγγες που σχηματίζονται από τα στηρικτικά κύτταρά του .Στη σύνθεσή της η κορτιλέμφος μοιάζει περισσότερο με την περιλέμφο .Η περιλέμφος είναι πλούσια σε Na και φτωχή σε K ,ενώ η ενδολέμφος το αντίθετο .

Έσω ακουστικός πόρος

Είναι ένας μικρός σωλήνας (πόρος) που βρίσκεται μέσα στο λιθοειδές οστό ,έχει μέσο μήκος 1cm και διάμετρο 5 mm.Φέρει ένα στόμιο στο κεντρικό του άκρο ,που βρίσκεται στην μεσότητα της οπίσθιας άνω επιφάνειας του λιθοειδούς οστού ενώ ο πυθμένας του στο περιφερικό του άκρο βρίσκεται μεταξύ της βάσης του κοχλίου και του έσω τοιχώματος της αίθουσας .

Το περιεχόμενο του έσω ακουστικού πόρου αποτελείται από το αιθουσοκοχλιακό νεύρο ,το προσωπικό και το διάμεσο νεύρο καθώς και δυο αγγεία ,τη λαβυρινθική ή έσω ακουστική αρτηρία και την έσω ακουστική φλέβα .Ο πυθμένας του έσω ακουστικού πόρου χωρίζεται με μια εγκάρσια και μια κάθετη ακρολοφία σε τέσσερα τεταρτημόρια .Στο πρόσθιο άνω πορεύεται το προσωπικό νεύρο ,στο πρόσθιο κάτω το κοχλιακό νεύρο ,στο οπίσθιο άνω το άνω αιθουσαίο και στο οπίσθιο κάτω το κάτω αιθουσαίο νεύρο .

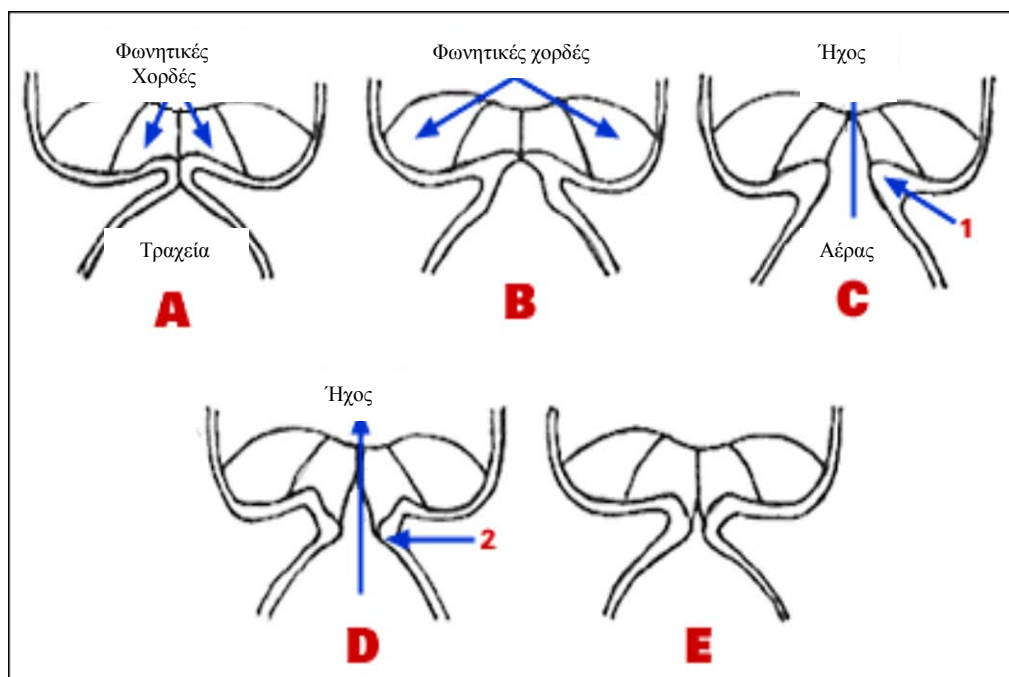
Αιμάτωση του λαβυρίνθου

Προέρχεται από την **έσω ακουστική αρτηρία** ,που είναι κλάδος της πρόσθιας κάτω παρεγκεφαλιδικής αρτηρίας ή σπανιότερα απ ευθείας της βασικής αρτηρίας . Η έσω ακουστική αρτηρία στον έσω ακουστικό πόρο μεταπίπτει στη λαβυρινθική αρτηρία ,η οποία στη συνέχεια διακλαδίζεται στην **πρόσθια αιθουσαία** και την **κοινή κοχλιακή** .Αξιοσημείωτο είναι ότι το αισθητικό επιθήλιο δεν έχει καμιά άμεση σχέση με τα αιμοφόρα αγγεία ,αλλά τρέφεται από τα λεμφικά υγρά .

Στοιχεία Φυσιολογίας του Λάρυγγα

Οι λειτουργίες του λάρυγγα είναι προστατευτική, αναπνευστική και **φωνητική**. Συμμετέχει επίσης στην αύξηση της ενδοθωρακικής πίεσης. Η προστατευτική συνίσταται στην προστασία των κατώτερων αεραγωγών από την εισρόφηση υγρών ή στερεών τροφών, εμεσμάτων και ξένων σωμάτων. Στην λειτουργία της αναπνοής ο λάρυγγας συμμετέχει παθητικά λειτουργώντας ως απλός σωλήνας μέσα από τον οποίο περνά ο αέρας, που κατευθύνεται προς τις κατώτερες αναπνευστικές οδούς. Κατά τη **φωνητική** και κυριότερη λειτουργία ο λάρυγγας δρα σα γεννήτρια παραγωγής ήχου και μάλιστα η περιοχή της γλωττίδας είναι το σημείο όπου γεννάται ο βασικός τόνος κατά τη φώνηση. Κατόπιν, στο χώρο των αντηχείων (στοματική κοιλότητα, ρινική κοιλότητα, φάρυγγας), ο βασικός τόνος ενισχύεται, χρωματίζεται και γεννιούνται οι φθόγγοι. Αυτοί με τη βοήθεια πολύπλοκου νευρομυϊκού μηχανισμού, που χρησιμοποιεί τη γλώσσα, τα χείλη και τη στοματική κοιλότητα αρθρώνεται σε ομιλία. Με τη συμμετοχή φλοιικών κέντρων του εγκεφάλου ο λόγος μετασηματίζεται σε ομιλία. Συγκεκριμένα, η παραγωγή της φωνής απαιτεί ένα ρεύμα αέρα, που παράγεται με τη δραστηριότητα των πνευμόνων, του θώρακα, των αναπνευστικών μυών και του διαφράγματος. Το ρεύμα αυτό υπόκειται σε πυκνώσεις και αραιώσεις, οι οποίες επιτυγχάνονται στο επίπεδο των φωνητικών χορδών με τις δονήσεις τους, έτσι ώστε να παράγεται ο βασικός ήχος. (εικόνα 8) Αυτός με την προσθήκη δευτερευόντων ήχων που δημιουργούνται στα αντηχεία, πάνω και κάτω από το επίπεδο των φωνητικών χορδών (πνεύμονες, τραχεία, ενδολάρυγγας, φάρυγγας, στοματική κοιλότητα και ρινικές θαλάμεις), δημιουργεί τη φωνή. Παθήσεις των οργάνων, τα οποία γενικά συμβάλλουν στη δημιουργία του ρεύματος αέρα, προκαλούν διαταραχές στην ένταση της φωνής όπως εξασθένηση της σε πνευμονοπάθειες, τραυματισμούς και καρκίνο. Ειδικότερα, οι παθήσεις στις φωνητικές χορδές (πολύποδες, κομβία, νεοπλασίες, οίδημα Reinke, παραλύσεις, αρθρίτιδα κρικοαρτανοειδούς διάρθρωσης) επηρεάζουν τον τόνο και τη συχνότητα του βασικού ήχου, με αποτέλεσμα βράγχος φωνής. Αντίθετα οι παθήσεις στα αντηχεία, διαταράσσουν το χρωματισμό της φωνής.

(Εικόνα 8) - Φυσιολογία της φώνησης - φάση εισπνοής και εκπνοής
(Ent4students.blogspot.com)



Φυσιολογία ρινός και παραρρινίων

Η μύτη εξυπηρετεί τον άνθρωπο στην αίσθηση της **όσφρησης** ,στην **αναπνοή** ,στη **διαμόρφωση της χροιάς της φωνής** και τέλος έχει **προστατευτική λειτουργία** με την έννοια της προσαρμογής του οργανισμού στο περιβάλλον , η οποία αφορά τόσο τους φυσικούς παράγοντες όσο και την ανοσολογική άμυνα .

Όσφρηση : τα μόρια των διαφόρων οσμηρών ουσιών που περιέχονται στον εισπνεόμενο αλλά και στον εκπνεόμενο αέρα (γευστική όσφρηση) ,φτάνουν στο οσφρητικό επιθήλιο και προκαλούν μέσω του οσφρητικού νεύρου την αίσθηση της όσφρησης .

Αναπνοή : Η αναπνευστική λειτουργία της ρινός συνίσταται στη ρύθμιση του ρεύματος αέρος και στην προπαρασκευή του εισπνεόμενου αέρα (θέρμανση ,εφύγραση και καθαρισμός) .

Διαμόρφωση της χροιάς της φωνής: αυτό γίνεται εμφανές με την κλειστή ρινολαλιά σε απόφραξη των ρινικών θαλάμων (συνάχι ,πολύποδες) και την ανοιχτή ρινολαλιά σε περιπτώσεις ευρείας επικοινωνίας της μύτης με τον επιφάρυγγα (υπερωιοσχισία, παράλυση ή διάτρηση της μαλθακής υπερώας) .

Προστατευτική λειτουργία : ο ρινικός βλεννογόνος δρα ως όργανο πρόκλησης αντανακλαστικών υπό την επίδραση του νευροφυτικού συστήματος ως απάντηση σε μηχανικά ,θερμικά ,χημικά ερεθίσματα ή ακόμη και φάρμακα .Τέτοια είναι το ρινοπνευμονικό αντανακλαστικό ,το αντανακλαστικό του βηχός ,των δακρύων και του πταρμού που προκαλούνται μέσω του τριδύμου από μηχανικά ,χημικά και θερμικά ερεθίσματα του ρινικού βλεννογόνου .Η πρόκληση ρινοκαρδιακών αντανακλαστικών επηρεάζει τη λειτουργία της καρδιάς και την κυκλοφορία του αίματος (βραδυκαρδία) ,ενώ άλλα ρινικά αντανακλαστικά επιδρούν στα όργανα ανταλλαγής της ύλης και τα γεννητικά όργανα .

Φυσιολογία του οργάνου της ακοής

Για την αντίληψη των ηχητικών μηνυμάτων του περιβάλλοντος πρέπει να γίνει μεταφορά και επεξεργασία τους στο Κ.Ν.Σ. Την αποστολή αυτή αναλαμβάνει το αυτί Το αυτί ερεθίζεται από ήχους των οποίων το φάσμα συχνότητας κυμαίνεται από 16-20.000 Hz . Για τη μεταφορά και επεξεργασία των ηχητικών κυμάτων συμμετέχουν και τα τρία τμήματα του αυτιού (έξω ,μέσο και έσω ους) .Το πτερύγιο λειτουργεί ως δέκτης του ήχου και ως όργανο προσανατολισμού για την εντόπιση της πηγής του ηχητικού ερεθίσματος .Βοηθά στη συγκέντρωση των ηχητικών κυμάτων στον έξω ακουστικό πόρο ,ο οποίος δρώντας ως αντηχείο ,ενισχύει και επικεντρώνει τον ήχο πάνω στην τυμπανική μεμβράνη .Αυτή υπό την επίδραση της ηχητικής ενέργειας δονείται με την ίδια συχνότητα με την οποία δέχεται τα ηχητικά κύματα .Οι δονήσεις μέσω της ακουστικής αλύσου και της ωοειδούς θυρίδας ,μεταφέρονται στην περιλέμφο του λαβυρίνθου (μετασχηματισμός της ηχητικής ενέργειας σε μηχανική) .Κατόπιν στη βασική μεμβράνη του κοχλία γίνεται η αδρή κατανομή του ερεθίσματος ανάλογα με τη συχνότητα των ηχητικών κυμάτων και τέλος ,στα αισθητικά κύτταρα του οργάνου του Corti γίνεται ο μετασχηματισμός της μηχανικής σε βιοηλεκτρική ενέργεια η οποία πλέον διαμέσου του ακουστικού νεύρου μεταφέρεται στο Κ.Ν.Σ. (εικόνα 9).

Θα ήταν αδύνατη η μεταφορά του ήχου από το αέριο περιβάλλον του έξω ακουστικού πόρου στο υγρό περιβάλλον του κοχλία , αν δεν υπήρχε το τυμπανοοσταριώδες σύστημα .Αυτό οφείλεται στο ότι η αδράνεια των υγρών είναι μεγαλύτερη από την αδράνεια του

αέρα και επομένως θα χρειαζόταν μεγαλύτερη πίεση και ενέργεια για να δημιουργηθεί κίνηση της υγρής επιφάνειας .Η τυμπανική μεμβράνη μεταδίδει την ηχητική ενέργεια μέχρι τον αναβολέα ,ο οποίος με την κίνηση της βάσης του δίκην εμβόλου τη μεταφέρει τελικά στην περιλέμφο . Έτσι δημιουργείται διαφορά πίεσης μεταξύ της ωοειδούς θυρίδας ,που είναι συνδεδεμένη με την κλίμακα της αίθουσας ,και της στρογγύλης θυρίδας η οποία είναι συνδεδεμένη με την κλίμακα του τυμπάνου του κοχλία .Η διαφορά πίεσης μεταξύ των δυο κλιμάκων του λαβυρίνθου ,είναι απαραίτητη για την κίνηση της βασικής μεμβράνης του κοχλία και τον ερεθισμό των αισθητικών τριχωτών κυττάρων

Κατά τη μεταφορά των ηχητικών κυμάτων έχουμε μείωση της ηχητικής ενέργειας από την αντίσταση που προβάλλει το τύμπανο στα ηχητικά κύματα εξαιτίας της αντανάκλασης .Λόγω όμως της θέσης και της κατασκευής του τυμπανοοσταριώδους συστήματος δεν επέρχεται μείωση αλλά αντίθετα ενίσχυση της και μάλιστα κατά 22 φορές .Η αέρια στήλη στον έξω ακουστικό πόρο ,εξαιτίας του σχήματος δίκην χωνιού και του μεγέθους της ,διευκολύνει τη μετάδοση ηχητικών κυμάτων με συχνότητα 2-4KHz .

Η μεγάλη σημασία του τυμπανοοσταριώδους συστήματος στη μεταφορά και στην ενίσχυση του ήχου ,γίνεται αντιληπτή όταν απουσιάζει πλήρως το σύστημα αυτό. Τότε τα ηχητικά κύματα θα προσέκρουαν κατ ευθείαν στις θυρίδες (ωοειδής και στρογγύλη) και κατ επέκταση στην περιλέμφο .Στην περίπτωση αυτή υπολογίζεται ότι ,εξαιτίας της υψηλής αντίστασης των υγρών του λαβυρίνθου το 99% της ενέργειας θα αντανακλούσε , με αποτέλεσμα την εκδήλωση υψηλού βαθμού βαρηκοΐας .Επίσης στην περίπτωση αυτή η ταυτόχρονη πρόσπτωση των ηχητικών κυμάτων πάνω στις δυο θυρίδες με την ίδια ένταση ,θα είχε ως αποτέλεσμα τη σχεδόν μη μετακίνηση της βασικής μεμβράνης του κοχλία .Σε ασθενείς με καταστροφή του τυμπανοοσταριώδους συστήματος παρατηρείται βαρηκοΐα αγωγιμότητας συνήθως στα 60 dB ,εκτός αν η στρογγύλη θυρίδα προφυλάσσεται από τα ηχητικά κύματα .

Προπόθεση της ομαλής μεταφοράς του ήχου προς το έσω αυτί ,είναι η ύπαρξη ισορροπίας των πιέσεων του αέρα που ασκούνται στις δυο επιφάνειες του τυμπάνου .Θα πρέπει δηλαδή η πίεση του αέρα στο κοίλο του τυμπάνου να είναι ίδια με την εξωτερική ατμοσφαιρική πίεση ,γεγονός που επιτυγχάνεται με τη φυσιολογική λειτουργία της ευσταχιανής σάλπιγγας .

Στη θέση αυτή η αντίσταση της τυμπανικής μεμβράνης ,τουλάχιστον για το φάσμα των μεσαίων συχνοτήτων είναι ελάχιστη .Η αντίσταση αυξάνεται όταν για οποιοδήποτε λόγο μεταβληθεί η θέση του τυμπάνου (απόφραξη ευσταχιανής σάλπιγγας ,φλεγμονή του μέσου ωτός) .

Η μέτρηση της ακουστικής αντίστασης (τυμπανομετρία) είναι μια αξιόπιστη εργαστηριακή εξέταση ,που μας δίνει πληροφορίες για τη λειτουργική κατάσταση του συστήματος αγωγής του ήχου .Με την ίδια μέθοδο γίνεται και ο έλεγχος του αντανακλαστικού του μυός του αναβολέα .

Εκτός από τη μεταφορά του ήχου μέσω του αέρα (αέρια αγωγή) ,μεταφορά γίνεται και μέσω των οστών του κρανίου (οστέινη αγωγή) ,όπως συμβαίνει όταν τοποθετήσουμε στο κεφάλι του εξεταζόμενου ένα δονούμενο διαπασών ή ένα οστεόφωνο ακουομετρητή .Η μεταφορά των ηχητικών κυμάτων στην περίπτωση αυτή γίνεται με τις δονήσεις των οστών του κρανίου , οι οποίες φθάνουν στον κοχλία : α)απ ευθείας μέσω της λαβυρινθικής κάψας ,β) μέσω της αέρινης στήλης του έξω ακουστικού πόρου και του αέρα του κοίλου του τυμπάνου όπου μεταφέρονται οι δονήσεις από τα περιβάλλοντα οστά και γ)μέσω των οσταρίων της ακουστικής αλυσίδας και των υγρών του λαβυρίνθου (λόγω της αδράνειας δονούνται από τις δονήσεις των οστών του κρανίου) .

Η απόφραξη οποιουδήποτε τμήματος του έξω ,μέσου ή έσω αυτιού ,όπως λόγω φλεγμονής ,ξένου σώματος ή ωτοσκλήρυνσης ,έχει ως αποτέλεσμα η οστέινη αγωγή να

γίνεται πιο εύκολα αντιληπτή απ ό τι η αέρινη αγωγή .Έτσι δικαιολογείται το γεγονός ότι σε βαρηκοΐα αγωγιμότητας ,δηλαδή όταν παραβλάπτεται το σύστημα αγωγής του ήχου ,η δοκιμασία Rinne γίνεται αρνητική .

Για την εξήγηση της μεταφοράς του ερεθίσματος στο έσω ους έχουν αναπτυχθεί πολλές θεωρίες από τις οποίες η πλέον αποδεκτή είναι η υδροδυναμική θεωρία κατά von Bekesy **Σύμφωνα μ' αυτή βασικό ρόλο στην μεταφορά του ερεθίσματος δια μέσου της περιλέμφου , παίζει η ελαστικότητα του δευτερεύοντα τυμπανικού υμένα που αποφράσσει τη στρογγύλη θυρίδα** .Η ηχητική ενέργεια που μεταφέρεται με τη βοήθεια του τυμπανοοσταριώδους συστήματος ,τελικά ,ωθεί τη βάση του αναβολέα δίκην εμβόλου μέσα στην ωοειδή θυρίδα προς το λαβύρινθο και πιέζει την περιλέμφο .Επειδή τα υγρά είναι ασυμπίεστα ,η προς τα έσω ώθηση της βάσης του αναβολέα δεν θα προκαλούσε μετακίνηση της περιλέμφου ,εάν δεν υπήρχε ο δευτερεύοντας τυμπανικός υμένας .Η ύπαρξή του επιτρέπει τη μετατόπιση του όγκου της περιλέμφου ,η οποία λαμβάνει τη μορφή κυματισμού .Ο κυματισμός αυτός προκαλεί ανάλογης μορφής κίνηση της βασικής μεμβράνης του κοχλιακού πόρου , δηλαδή υπεγέρσεις και κοιλάνσεις ,που προχωρούν με διαφορετική ταχύτητα και εύρος από τη βάση του αναβολέα προς το ελικότρημα (θεωρία του ταξιδεύοντος κύματος) .

Το πλάτος της βασικής μεμβράνης αυξάνεται από τη βάση προς την κορυφή του κοχλία ,με παράλληλη μείωση της διαμέτρου του οστέινου κοχλία και μεταβολή της ελαστικότητας της βασικής μεμβράνης δίνοντας στον κυματισμό ιδιαίτερες ιδιότητες .Το εύρος του κύματος αυξάνεται συνεχώς μέχρι ενός ορισμένου σημείου ,όπου προκαλείται η μέγιστη παρεκτόπιση και κατόπιν υποχωρεί ταχέως και εξασθενεί όπως ακριβώς εξασθενούν και σταματούν τα κύματα σε μια "ομαλή ακρογιαλιά" .

Το σημείο στο οποίο συμβαίνει η μέγιστη παρεκτόπιση (υπέγερση) της βασικής μεμβράνης ,εξαρτάται από τη συχνότητα του ήχου .Με τον τρόπο αυτό λαμβάνει χώρα μια αδρή χωροταξική κατανομή και ανάλυση του ερεθίσματος .Δονήσεις υψηλής συχνότητας προκαλούν κύματα με μέγιστο εύρος στη βάση του κοχλία κοντά στη βάση του αναβολέα ,ενώ δονήσεις χαμηλής συχνότητας κοντά στο ελικότρημα Κάθε συχνότητα συνδέεται με ένα μέγιστο εύρος κύματος ,το οποίο διαδραματίζεται σ ένα ορισμένο σημείο της βασικής μεμβράνης (τονοτοπία) .

Η υπέγερση της βασικής μεμβράνης προκαλεί μετατόπιση του οργάνου του Corti ,οπότε οι στερεοκροσσοί των έξω τριχωτών κυττάρων πιέζονται στον καλυπτήριο υμένα και αποκλίνουν .Η κάμψη των στερεοκροσσών προκαλεί ερεθισμό των τριχωτών κυττάρων του οργάνου του Corti με αποτέλεσμα να λαμβάνει χώρα μέσα στα κύτταρα αυτά **μετασηματισμός της μηχανικής ενέργειας σε βιοηλεκτρική** . Η ενέργεια που απαιτείται για το μετασηματισμό αυτό προέρχεται από την αγγειώδη ταινία ,η οποία φορτώνει θετικά την ενδολέμφο λειτουργώντας σαν ηλεκτρική μπαταρία (ενεργός μεταφορά ιόντων K) .

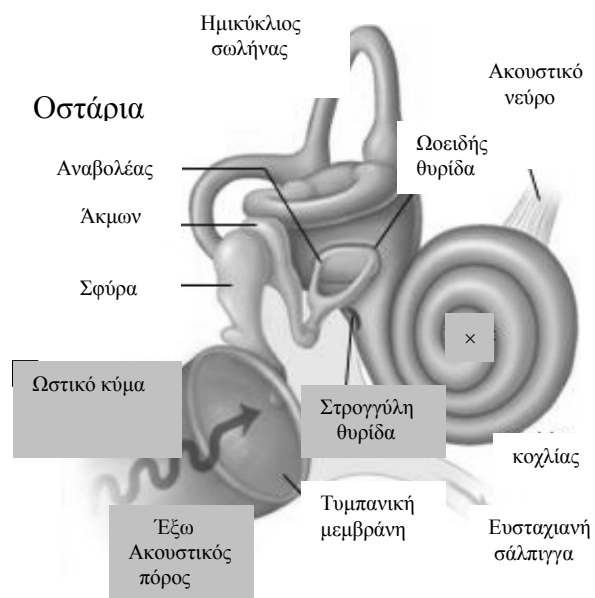
Σε φυσιολογικές συνθήκες ο κοχλίας παρουσιάζει ένα ηλεκτρικό δυναμικό ηρεμίας (ενδοκοχλιακό δυναμικό ηρεμίας) .Παρόμοιο δυναμικό εμφανίζουν και τα τριχωτά αισθητικά κύτταρα (ενδοκυττάριο δυναμικό ηρεμίας) .Το ηλεκτρικό δυναμικό ηρεμίας οφείλεται στη διαφορά ανιόντων και κατιόντων ,μεταξύ περιλέμφου και ενδολέμφου (αντλία Na-K) . Συγκεκριμένα η ενδολέμφος είναι πλούσια σε K με υψηλό θετικό δυναμικό +80 mV ,ενώ μέσα στο τριχωτό κύτταρο το δυναμικό είναι αρνητικό ,(-45 mV για τα έσω και -70 mV για τα έξω τριχωτά κύτταρα) . Στην περιλέμφο το δυναμικό είναι περίπου 0 mV .

Η διέγερση του τριχωτού κυττάρου από το ηχητικό ερέθισμα με την απόκλιση των στερεοκροσσών ,μεταβάλλει τη διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης και προκαλεί διάνοιξη καναλιών που βρίσκονται στην κορυφή των στερεοκροσσών (δίαυλοι ιόντων K

και Ca) .Έτσι ιόντα κυρίως K εισέρχονται παθητικά από την ενδολέμφο μέσα στο κυτταρικό σώμα των τριχωτών κυττάρων .Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του ενδοκυττάρου δυναμικού (μετατροπή της μηχανικής ενέργειας σε βιοηλεκτρική) .Μόλις ολοκληρωθεί η μέγιστη παρεκτόπιση των κροσσών τα κανάλια ξανακλείνουν και επανέρχεται το αρχικό ενδοκυττάρου δυναμικό ηρεμίας ,με παθητική διάχυση ιόντων K από το ενδοκυττάρου περιβάλλον προς την περιλέμφο .Η ενέργεια που απαιτείται για τη διεργασία αυτή προέρχεται από την αγγειώδη ταινία ,η οποία δρά ως ηλεκτρική μπαταρία που τροφοδοτεί την ενδολέμφο με ιόντα κυρίως K .

Τα τριχωτά κύτταρα συνάπτονται με τις νευρικές απολήξεις των περιφερικών αποφυάδων του ελικοειδούς γαγγλίου ,που βρίσκεται στην άτρακτο του κοχλίου .Με την επίδραση του ηχητικού ερεθίσματος ,η ενδοκυττάρια παραγωγή βιοηλεκτρικής ενέργειας προκαλεί απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών στις συνάψεις των τριχωτών κυττάρων με τις απολήξεις των νευρικών ινών .Από κει μεταφέρονται ηλεκτρικά δυναμικά στο ακουστικό νεύρο και στην κεντρική ακουστική οδό ,τα οποία μπορούν να καταγραφούν ηλεκτροφυσιολογικά .Κατά μήκος του ακουστικού νεύρου (από τον κοχλία μέχρι τα οπίσθια διδύμια) ,μετά την ηχητική διέγερση παράγονται και άλλα δυναμικά με διαφορετικούς λανθάνοντες χρόνους που καταγράφονται με τη μέθοδο των προκλητών ακουστικών δυναμικών του ακουστικού νεύρου ,εγκεφαλικού στελέχους και φλοιού .Έτσι μεταβιβάζονται κωδικοποιημένα νευρικά πρότυπα των ακουστικών ερεθισμάτων ,τα οποία αποκωδικοποιούνται και αναγνωρίζονται από τον ακουστικό φλοιό (ακουστική αντίληψη)(27) .

(Εικόνα 9-περιφερική ακουστική οδός)- (Πορεία του ηχητικού ερεθίσματος)



(www.Brain connection.com)

Κεντρική ακουστική οδός

Το αισθητήριο όργανο του κοχλιακού νεύρου είναι το **ελικοειδές γάγγλιο** το οποίο κατασκηνώνει στον ελικοειδή πόρο .Οι περιφερικές ίνες των διπόλων κυττάρων του γάγγλιου αυτού καταλήγουν στα τριχωτά κύτταρα του οργάνου του Corti οι δε κεντρικές σχηματίζουν το κοχλιακό νεύρο ,το οποίο μαζί με το αιθουσαίο διέρχεται τον έσω ακουστικό πόρο σαν 8^η εγκεφαλική συζυγία . Η ακουστική οδός έχει τις εξής νευρώνες :

1^{ος} αισθητικός νευρώνας .Αποτελείται από τα δίπολα κύτταρα του ελικοειδούς γάγγλιου του κοχλία ,των οποίων οι περιφερικές αποφυάδες επεκτείνονται μέχρι τα τριχωτά κύτταρα του οργάνου του Corti ,ενώ οι κεντρικές σχηματίζουν το κοχλιακό νεύρο ,το οποίο εισέρχεται στο κατώτερο μέρος της γέφυρας και απολύγει γύρω από τα κύτταρα του κοιλιακού και του ραχιαίου κοχλιακού πυρήνα .

2^{ος} αισθητικός νευρώνας .Αποτελείται από τα κύτταρα του κοιλιακού και του ραχιαίου κοχλιακού πυρήνα .Από τα κύτταρα του ραχιαίου πυρήνα αρχίζουν νέοι νευρίτες οι οποίοι φέρονται εγκάρσια μέσα στη γέφυρα , χιάζονται με τους αντίθετους και καταλήγουν στην άνω ελαία της αντίθετης πλευράς .Από τον κοιλιακό πυρήνα ένα μέρος των ινών φέρονται στην άνω ελαία της σύστοιχης πλευράς , ενώ ένα άλλο μέρος αφού χιαστούν στην άνω ελαία της άλλης πλευράς .

3^{ος} αισθητικός νευρώνας .Από την άνω ελαία ,οι ίνες από το σύστοιχο κοιλιακό κοχλιακό πυρήνα και οι ίνες που χιάστηκαν από το ραχιαίο κοχλιακό πυρήνα της άλλης πλευράς ,ενώνονται και σχηματίζουν τον έσω λημνίσκο ,του οποίου οι ίνες μεταβαίνουν στο έσω γονατώδες σώμα .

4^{ος} αισθητικός νευρώνας .Από τα κύτταρα του έσω γονατώδους σώματος αρχίζει η ακουστική ακτινοβολία η οποία απολήγει στο ακουστικό κέντρο ,δηλαδή στις εγκάρσιες κροταφικές έλικες του Heschl .

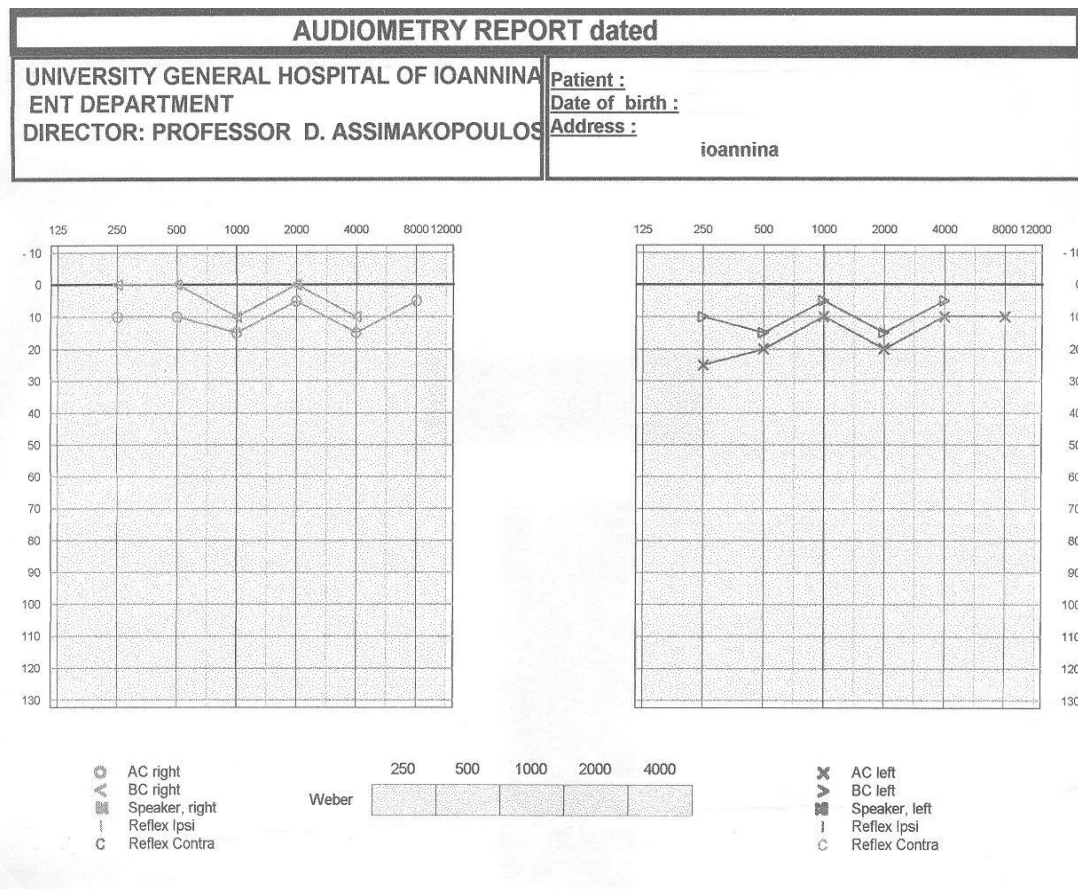
Είναι λοιπόν σαφές ότι υπάρχει χιασμός της κεντρικής ακουστικής οδού στο επίπεδο του 2^{ου} αισθητικού νευρώνα και έτσι κάθε όργανο του Corti είναι συνδεδεμένο και με τους δυο ακουστικούς φλοιούς των ημισφαιρίων .

Λειτουργική εξέταση της ακοής –Ακουομετρία

Τονική ακουομερία

Πρόκειται για εξέταση που έχει σαν στόχο την αναζήτηση του οδού αντίληψης καθαρών τόνων διαφόρων συχνοτήτων (ουδός ακοής) .**Ο ουδός ακοής είναι η ελάχιστη ένταση του ήχου σε κάθε συχνότητα κατά την οποία γίνεται αντιληπτός ο ήχος** .Ο ουδός ακοής εξαρτάται από τη συχνότητα του ήχου .Ήχοι χαμηλής συχνότητας απαιτούν μεγαλύτερη ένταση για να γίνουν αντιληπτοί από ό,τι ήχοι συχνότητας 1000-6000 Hz .Χρησιμοποιείται μια συσκευή που ονομάζεται ακουομετρητής και έχει τη δυνατότητα παραγωγής καθαρών τόνων διαφόρων συχνοτήτων και εντάσεων .Τα αποτελέσματα καταγράφονται στο ακουόγραμμα με τη μορφή δυο καμπυλών ,που αντιστοιχούν στην οστέινη και αέρινη οδό(εικόνα 10) .Η οστέινη βρίσκεται πάντοτε πάνω από την αέρινη .Σε περίπτωση φυσιολογικής ακοής οι δυο καμπύλες σχεδόν συμπίπτουν και βρίσκονται

κοντά στο επίπεδο των 0 dB . Η κλίμακα dB είναι η κλίμακα μέτρησης της έντασης του ήχου που χρησιμοποιείται παγκοσμίως .Πρόκειται για λογαριθμική κλίμακα , κατά την οποία ο διπλασιασμός της πίεσης του ήχου αντιστοιχεί σε αύξηση της έντασης κατά 6 dB .Η ένταση της καθημερινής ομιλίας ανέρχεται στα 60-70 dB .



(Εικόνα 10)-(Φυσιολογικό τονικό ακουόγραμμα)

(Αρχείο Παν/κής ΩΡΛ κλινικής ΠΓΝΙ: Δ/ντης Δ.Ασημακόπουλος)

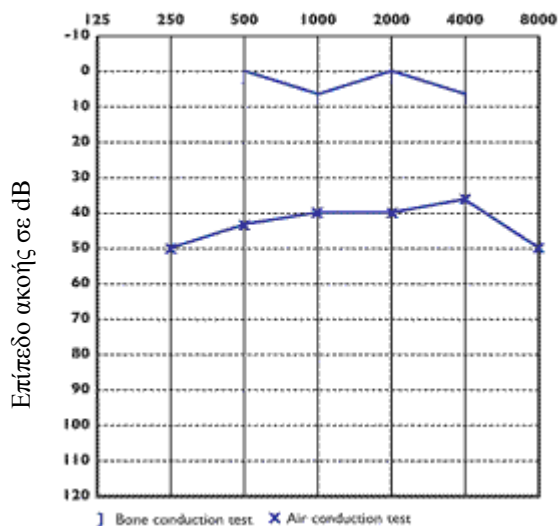
Σε περίπτωση παθήσεων του οργάνου της ακοής προκαλείται μείωση της ακουστικής ικανότητας δηλαδή βαρηκοΐα .Ανάλογα με την εντόπιση της βλάβης διακρίνουμε τρεις ποιοτικούς τύπους βαρηκοΐας :

Α) Τη **βαρηκοΐα τύπου αγωγιμότητας** που προκαλείται από βλάβες που διαταράσσουν το μηχανισμό αγωγής του ήχου προς το έσω αυτί (έξω και μέσο ους) (εικόνα 11)

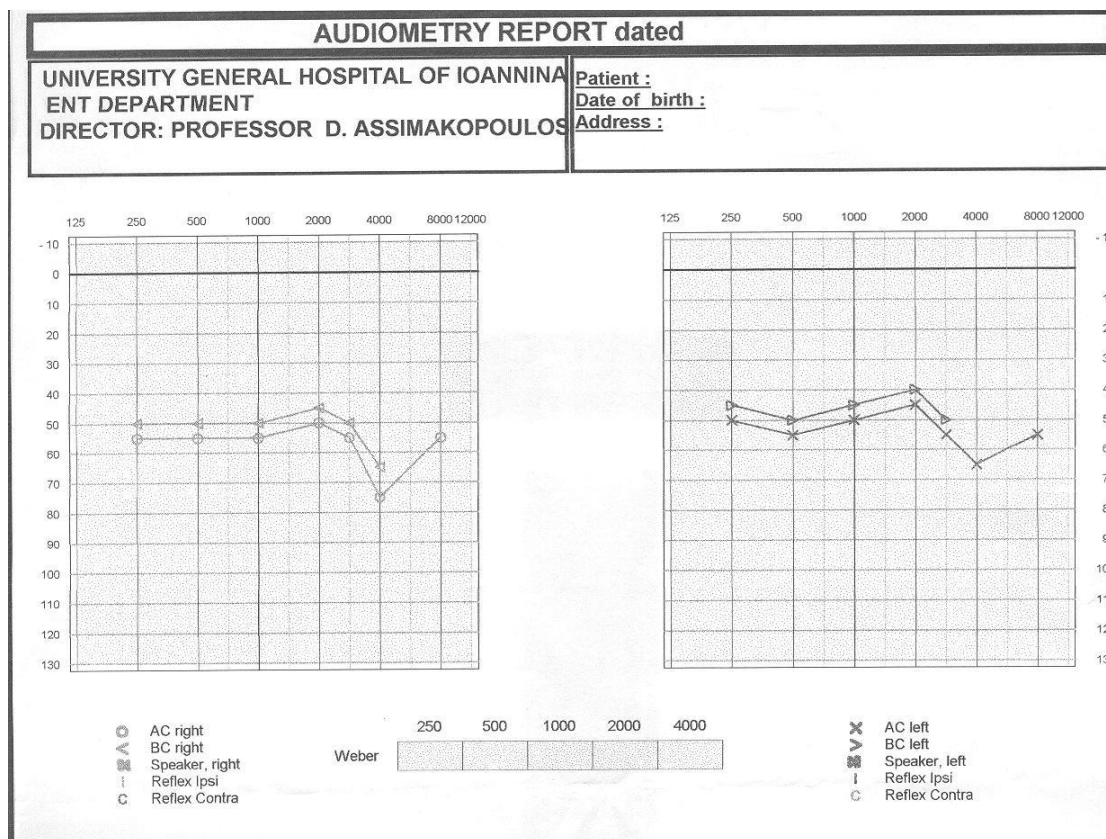
B) Τη **νευροαισθητηριακού τύπου βαρηκοΐα ή βαρηκοΐα αντίληψης** που οφείλεται σε βλάβες του μηχανισμού αντίληψης του ήχου (κοχλίας και ακουστικό νεύρο) (εικόνα 12) και

Γ) Τη **μικτού τύπου βαρηκοΐα** η οποία αποτελεί συνδυασμό των παραπάνω μορφών .

Συχνότητα σε Hertz



(εικόνα 11)-Βαρηκοΐα αγωγιμότητας
(Dwp.gov.uk.com)



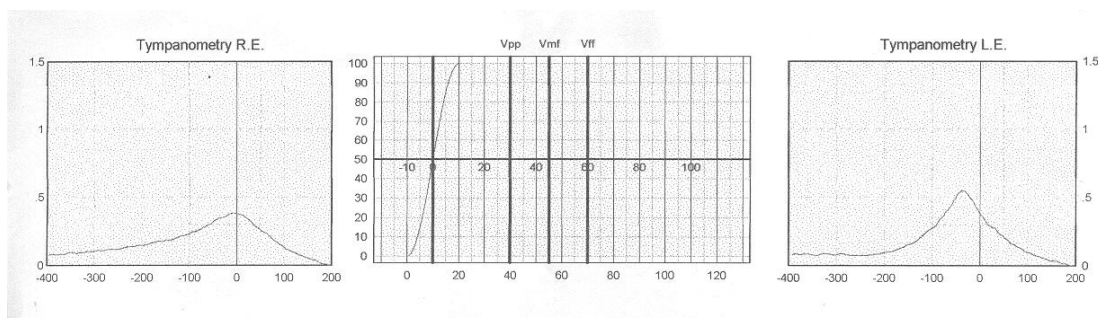
(Εικόνα 12)- (Νευροαισθητήριος βαρηκοΐα αμφω)
(Αρχείο Παν/κής ΩΡΛ κλινικής ΠΓΝΙ: Δ/ντης Δ.Ασημακόπουλος)

Ποσοτικά η ακουστική ικανότητα ταξινομείται με βάση τον ουδό ακοής του τονικού ακουογράμματος ως εξής :

Φυσιολογική ακοή :0-20 dB
Μικρού βαθμού βαρηκοΐα:ουδός 20-40 dB
Μέσου βαθμού βαρηκοΐα:ουδός 40-60 dB
Μεγάλου βαθμού βαρηκοΐα:ουδός 60-90 dB
Ίχνη ακοής – πρακτική κώφωση : ουδός > 90 dB

Τυμπανομετρία

Μ' αυτή μετρούμε την **ενδοτικότητα του τυμπανοσταριωδους συστηματος** όταν αυξομειώνουμε την πίεση του αέρα στον έξω ακουστικό πόρο από +300mmH₂O έως -300 mmH₂O .Η συσκευή που χρησιμοποιείται για να καταγράψουμε την ανακλώμενη ηχητική ενέργεια ονομάζεται τυμπανομετρητής .Διαθέτει τρία κανάλια που καταλήγουν σ ένα βύσμα .Αυτό εφαρμόζεται αεροστεγώς στον έξω ακουστικό πόρο του εξεταζόμενου αυτιού .Από το ένα κανάλι μεταφέρεται ηχητικό σήμα ,από το δεύτερο κανάλι συλλέγεται η ανακλώμενη ηχητική ενέργεια και από το τρίτο αυξομειώνεται η πίεση του αέρα στον έξω ακουστικό πόρο .Η μέθοδος έχει εφαρμογή μόνον όταν η τυμπανική μεμβράνη είναι ακέραιη και ο έξω ακουστικός πόρος ανοιχτός .Η μεγαλύτερη ευενδοτότητα της (δηλαδή η μικρότερη αντανάκλαση της ηχητικής ενέργειας) επιτυγχάνεται όταν η πίεση του αέρα στον έξω ακουστικό πόρο και στο μέσο αυτί είναι ίσες .Αυτό συμβαίνει συνήθως ,όταν η πίεση στον έξω ακουστικό είναι 0 mmH₂O .



*(Εικόνα 13)- Φυσιολογικό τυμπανόγραμμα (κορυφή στο μηδέν)
 (Αρχείο Παν/κής ΩΡΑ κλινικής ΠΓΝΙ: Δ/ντης Δ.Ασημακόπουλος)*

Οι αλλαγές αυτές στην ευενδοτότητα σε συνάρτηση με τη μεταβολή της πίεσης καταγράφονται σε καμπύλη που αποτελεί το τυμπανόγραμμα (εικόνα 13) .Με την

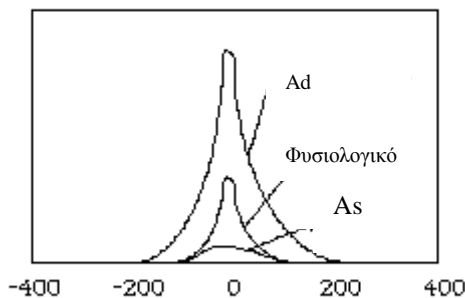
τυμπανομετρία προσδιορίζεται η πίεση του αέρα στο μέσο αυτί ,η λειτουργία της ευσταχιανής σάλπιγγας ,η ακεραιότητα και κινητικότητα του τυμπανοσταριώδους συστήματος και το αντανακλαστικό του μυός του αναβολέα .Ανάλογα με την κατάσταση του μέσου αυτιού έχουμε τους εξής τύπους τυμπανογραμμάτων :

Τύπος A:Αντιστοιχεί σε φυσιολογικό μέσο αυτί και η μέγιστη ευενδοτότητά του εκδηλώνεται όταν η πίεση είναι μηδέν .

Τύπος As :Παρατηρείται σε καταστάσεις όπου η ευενδοτότητα της τυμπανικής μεμβράνης και η κινητικότητα της ακουστικής αλυσίδας είναι περιορισμένες (π.χ. ωτοσκλήρυνση) .Η πίεση στο μέσο αυτί είναι φυσιολογική ,αλλά το ύψος της καμπύλης είναι χαμηλότερο σε σχέση με αυτό που καταγράφεται σε φυσιολογικά αυτιά(εικόνα 14) .

Τύπος Ad:Στον τύπο αυτό η καμπύλη είναι πολύ υψηλή και τα σκέλη της μπορεί και να μην συναντώνται ή να σχηματίζουν δικόρυφη καμπύλη λόγω υπερκινητικότητας του τυμπανοσταριώδους συστήματος(εικόνα 14) .Ο τύπος αυτός παρατηρείται σε λύσεις της ακουστικής αλυσού ή σε έντονα ατροφική τυμπανική μεμβράνη .

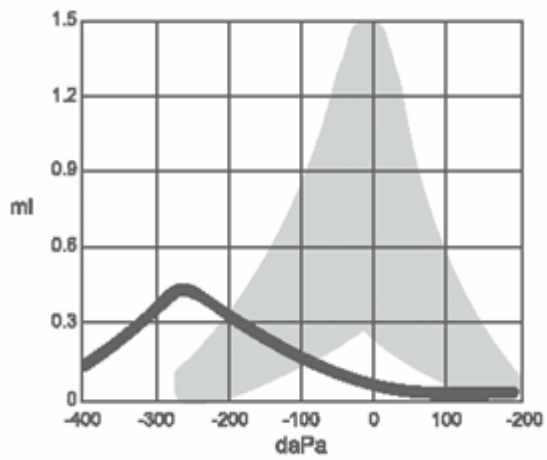
Τυμπανόγραμμα-Τύποι



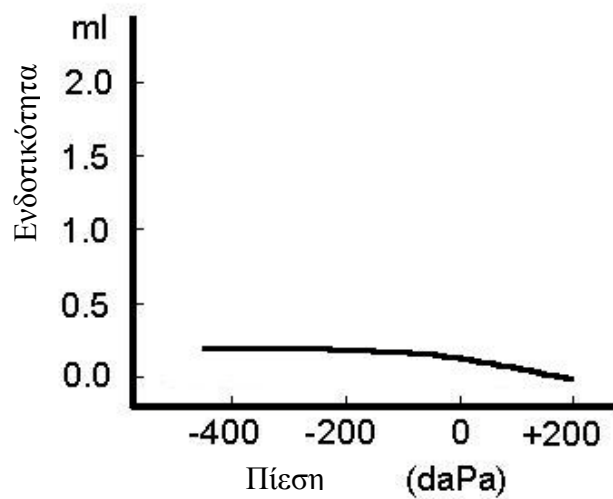
(Εικόνα 14)- Τυμπανόγραμμα τύπου As (χαμηλοκόρυφο) , και Ad (υψηκόκορυφο)
(sh.Isuhsc.edu)

Τύπος B:Στον τύπο αυτό δεν έχουμε σχηματισμό κορυφής και το τυμπανόγραμμα είναι επίπεδο ή εμφανίζει μορφή καμπύλης(εικόνα 16) .Ο τύπος αυτός του τυμπανογράμματος παρατηρείται όταν έχουμε συλλογή υγρού στο κοίλο του τυμπάνου .

Τύπος C:Στον τύπο αυτό παρατηρείται μετάθεση της κορυφής του τυμπανογράμματος σε αρνητικές πιέσεις(εικόνα 15) .Υποδηλώνει δυσλειτουργία της ευσταχιανής σάλπιγγας και υποαερισμό του μέσου αυτιού .



(Εικόνα 15)- Τυμπανόγραμμα τύπου C
(speechpathology.com)



(Εικόνα 16)-Τυμπανόγραμμα τύπου B
(Audsim.com)

Ωτοακουστικές εκπομπές

Οι ωτοακουστικές εκπομπές (ΟΑΕς) είναι ηχητικά σήματα χαμηλής έντασης που παράγονται από τις μικρομηχανικές ιδιότητες των φυσιολογικών έξω τριχωτών κυττάρων. Τα ηχητικά αυτά σήματα του κοχλία ,διαβιβάζονται διαμέσου της ακουστικής αλυσίδας και της τυμπανικής μεμβράνης προς τον έξω ακουστικό πόρο ,είτε όταν ο κοχλίας βρίσκεται σε ηρεμία (αυτόματες ΟΑΕς) είτε όταν διεγείρεται από ηχητικά ερεθίσματα (προκλητές ΟΑΕς) .

Τεχνική καταγραφής , ανάλυση και είδη ΟΑΕς :Οι προκλητές ΟΑΕς λαμβάνονται μετά από ερμητική απόφραξη του έξω ακουστικού πόρου με ειδικό ακουστικό αγωγό και χορήγηση ηχητικού ερεθίσματος από ειδική συσκευή ,τον αναλυτή ΟΑΕς . Όταν το ηχητικό ερέθισμα είναι υπό μορφή κλικ ,τότε λαμβάνονται οι **παροδικά προκλητές ΟΑΕς** .Όταν το ηχητικό ερέθισμα είναι δυο επιλεγμένων συχνοτήτων τότε λαμβάνονται οι **ΟΑΕς τύπου προϊόντων παραμόρφωσης** .Οι αυτόματες εκλύονται από τον κοχλία χωρίς τη χορήγηση ηχητικού ερεθίσματος στο 40-60% των ατόμων με φυσιολογική ακοή .Οι προκλητές εκλύονται από το φυσιολογικό κοχλία ,δηλαδή σε άτομα με φυσιολογική ακοή ή με βαρηκοΐα <30 dB ,ανεξάρτητα από την ηλικία..Η απάντηση είναι της τάξεως των 20 dB στα νεογέννητα ,ενώ σε μεγαλύτερα παιδιά και σε ενήλικες κυμαίνονται από 10-15 dB .Παρατηρείται επίσης καλύτερη απάντηση στις μέσες συχότητες (1000-3000 Hz) κυρίως λόγω του ότι το μέσον ους διευκολύνει τη μετάδοση αυτών των συχοτήτων . Οι **παροδικά προκλητές ΟΑΕς** καταγράφονται ως κυματομορφή με χρόνο καθυστέρησης 5-15 ms.

Κλινικές εφαρμογές των προκλητών ΟΑΕς :Η μέθοδος καταγραφής των ΟΑΕς είναι η πιο σύγχρονη αντικειμενική μέθοδος εξέτασης της κοχλιακής λειτουργίας με υψηλή ευαισθησία (>90%) και πολλές κλινικές εφαρμογές

1.Ανιχνευτική εξέταση (screening) της ακοής σε παιδιά υψηλού κινδύνου για βαρηκοΐα .Το κριτήριο της εξέτασης είναι τα 30 dB .Η καταγραφή αξιόπιστης κυματομορφής **παροδικά προκλητών ΟΑΕς** μέχρι 30 dB είναι ενδεικτική φυσιολογικής κοχλιακής λειτουργίας .

Το 1982 η κοινότητα επέκτεινε τα κριτήρια που αφορούν τα νεογνά υψηλού κινδύνου για πιθανή προσβολή του συστήματος της ακοής .Σ αυτά περιλαμβάνονται :

- Νεογνά με οικογενειακό ιστορικό ακουσολογικού προβλήματος από τη βρεφική ηλικία
- Ιστορικό περιγεννητικής λοίμωξης (π.χ.κυταρομεγαλιός ,ερυθρά ,τοξοπλάσμωση ,έρπητας ,σύφιλη)
- Ανατομικές ανωμαλίες που αφορούν την κεφαλή ή τον τράχηλο (π.χ.δυσμορφίες που εμφανίζονται λόγω συνδρομικών και μη –συνδρομικών διαταραχών ,πλήρης ή υποβλεννογόنيως υπερωισχιστία ,μορφολογικές ανωμαλίες στο ωτικό πτερύγιο)
- Βάρος γέννησης μικρότερο από 1500 gr .
- Υπερχολερυθριναιμία σε επίπεδα που υπερβαίνουν τα όρια για μετάγγιση (πάνω από 20 mg /100 ml
- Ιστορικό βακτηριακής μηνιγγίτιδας ,ειδικά από αιμόφιλο ινφλουένζας
- Σοβαρή ασφυξία του νεογνού ,που αφορά όσα έχουν Apgar σκορ από 0-3 που αποτυγχάνουν να έχουν αυτόματη αναπνοή έως 10 min και αυτά με υποτονία που επιμένει ως την ηλικία των 2 ωρών

Στις παραπάνω κατηγορίες ο έλεγχος ακοής θα πρέπει να γίνεται κατά προτίμηση ως την ηλικία των 3 μηνών και όχι αργότερα από τους έξι μήνες .

2.Στη διαγνωστική ακουολογία οι προκλητές ΟΑΕς είναι μια αξιόπιστη αντικειμενική εξέταση ,για τη **διαφορική διάγνωση κοχλιακής –οπισθοκοχλιακής βλάβης** και την εκτίμηση της κοχλιακής λειτουργίας σε άτομα που λαμβάνουν ωτοτοξικά φάρμακα ή εκτίθενται σε θόρυβο .

Προκλητά ακουστικά δυναμικά ακουστικού νεύρου – εγκεφαλικού στελέχους (BERA ή ABR)

Με ηλεκτρόδια που τοποθετούνται εξωτερικά γύρω από την περιοχή του πτερυγίου ,καταγράφονται οι επτά κυματομορφές που αντιστοιχούν σε διεγέρσεις διαφόρων σημείων της ακουστικής οδού .Από τις κυματομορφές αυτές ευδιάκριτες είναι η I ,II ,III ,V .Οι άλλες τρεις IV ,VI ,VII δεν είναι σταθερές .

Η κυματομορφή I προέρχεται από το ακουστικό νεύρο , η II από τους κοχλιακούς πυρήνες ,η III από την άνω ελαία ,η IV από τον έξω λημνίσκο και η V από τα οπίσθια διδύμια .Οι κυματομορφές VI ,VII δεν έχει προσδιοριστεί από ποια περιοχή προέρχονται .

Κλινικές εφαρμογές των BERA ,

1.Η εκτίμηση της ακουστικής ικανότητας : είναι πολύ μεγάλη για νεογέννητα ,βρέφη ,δύσκολα παιδιά και στους υποκρινόμενους .Η εξέταση αυτή μας δίνει πληροφορίες για τη λειτουργική κατάσταση του κοχλία και του κοχλιακού νεύρου χωρίς να είναι αναγκαία η συνεργασία του ασθενούς .Με τη βοήθεια των *BERA* εκτιμούμε και υπολογίζουμε τον ουδό ακοής του εξεταζόμενου ατόμου καταγράφοντας το κύμα V .Ο ουδός που προσδιορίζουμε είναι συνήθως 10-20 dB πάνω από τον ουδό που προσδιορίζουμε με την κλασική τονική ακουομετρία για τις συχνότητες 1000-4000Hz .

2. Διάγνωση και διαφορική διάγνωση των οπισθοκοχλιακών βλαβών :

Η μελέτη των κυματομορφών που παράγονται μετά τη χορήγηση ηχητικών ερεθισμάτων διαφόρων εντάσεων μας πληροφορεί για το πιθανό σημείο βλάβης στην ακουστική οδό (διάκριση κοχλιακών –οπισθοκοχλιακών βλαβών) . Στις οπισθοκοχλιακές βλάβες παρατηρείται επιμήκυνση του διαστήματος μεταξύ των κυματομορφών I-V .Ο χρόνος I-V είναι φυσιολογικά 5 ms με μια μικρή απόκλιση 0,2 ms .Παράταση του χρόνου αυτού μεγαλύτερη των 0,2 ms αποτελεί ένδειξη οπισθοκοχλιακής βλάβης .

3.Διεγχειρητική παρακολούθηση του κοχλία και του ακουστικού νεύρου κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων στον οπίσθιο κρανιακό βόθρο. Στις περιπτώσεις αυτές παρακολουθούμε το κύμα V και το διακυματικό χρόνο I-V .Μεταβολές της μορφολογίας του κύματος V και του διακυματικού χρόνου I-V είναι ένδειξη τραυματισμού του ακουστικού νεύρου ,της παρεγκεφαλίδας ή του εγκεφαλικού στελέχους .

Όπως κάθε παρακλινική εξέταση έτσι και τα *BERA* έχουν κάποιους περιορισμούς .**Πρώτο**, δεν μπορούν να αναγνωρίσουν τη θέση της βλάβης ,όταν η απώλεια ακοής είναι μη εμφανής :μια απώλεια ακοής 70 –75 dB στα 2000-3000 Hz μπορεί να δώσει διαφορετικό αποτέλεσμα .**Δεύτερο**, ελέγχουν μόνο μια περιορισμένη περιοχή της λειτουργίας του ακουολογικού συστήματος :υπάρχουν περιπτώσεις όπου η

ηλεκτροκοχλιο γραφία μπορει να είναι πιο κατάλληλη ή μια απαραίτητη επιπλέον εξέταση .

Λειτουργία του οργάνου της ισορροπίας και του προσανατολισμού του ανθρώπου στο χώρο

Ο οπίσθιος λαβύρινθος (τρεις ημικύκλιοι σωλήνες και η αίθουσα με το σφαιρικό και ελλειπτικό κυστίδιο) ,σε συνεργασία με την αίσθηση της όρασης και την εν τω βάθει αισθητικότητα ,είναι ο καταξοχήν υπεύθυνος για την ισορροπία του σώματος και τον προσανατολισμό του ανθρώπου στο χώρο .

Το αιθουσαίο σύστημα μέρος του οποίου αποτελεί ο οπίσθιος λαβύρινθος ,διακρίνεται σε περιφερικό και κεντρικό τμήμα .

Το **περιφερικό τμήμα** (περιφερικός αιθουσαίος νευρώνας) αποτελούν οι αισθητικοί υποδοχείς των ημικύκλιων σωλήνων και της αίθουσας (ακουστικές ακρολοφίες και κηλίδες) ,το αιθουσαίο γάγγλιο του Scarpa και το αιθουσαίο νεύρο μέχρι τους τρεις αιθουσαίους πυρήνες .

Το **κεντρικό τμήμα** (κεντρικός αιθουσαίος νευρώνας) αποτελούν οι συνδέσεις των αιθουσαίων πυρήνων και των νευροφυτικών κέντρων με το δικτυωτό σχηματισμό ,την παρεγκεφαλίδα ,το νωτιαίο μυελό ,τους πυρήνες των οφθαλμοκινητικών μυων και το φλοιό των ημισφαιρίων(27) .

Αισθητικοί υποδοχείς των ημικυκλιων σωλήνων (ακουστική ακρολοφία –κυπέλιο)

Είναι τοποθετημένοι πάνω στην ακουστική ακρολοφία της λυκήθου των ημικύκλιων σωλήνων. Η ακουστική ακρολοφία η οποία βρίσκεται κάθετα προς τον αυλό του ημικύκλιου σωλήνα ,φέρει τα τριχωτά αισθητικά κύτταρα που υποστηρίζονται από τα στηρικτικά .Κάθε τριχωτό κύτταρο έχει στην επιφάνειά του 50 περίπου στερεοκροσσούς και ένα κινوسیλιο .Το πάνω τμήμα των κροσσών εισέρχεται σε μια μάζα ζελατινώδους σύστασης που αποτελεί το κυπέλιο .

Σε μετακίνηση της ενδολέμφου προκαλείται απόκλιση του κυπελίου και συνεπώς κάμψη των τριχών των αισθητικών κυττάρων ,με αποτέλεσμα τον ερεθισμό τους .

Η αιτία που προκαλεί μετακίνηση ή ρεύμα της ενδολέμφου είναι οι διάφορες κινήσεις της κεφαλής, ειδικότερα όμως οι γωνιακές επιταχύνσεις και επιβραδύνσεις .Συγκεκριμένα ,στις στροφές της κεφαλής το προκαλούμενο λόγω αδράνειας ρεύμα της ενδολέμφου προκαλεί μετατόπιση του κυπελίου κατ' εφαπτομένη και κάμψη των τριχών των αισθητικών κυττάρων .Εάν η επιτάχυνση σταματήσει και η κίνηση γίνεται πλέον με σταθερή ταχύτητα ,το κυπέλιο λόγω ελαστικότητας επανέρχεται βραδέως στην αρχική του θέση .

Σε κάθε κίνηση της κεφαλής ερεθίζεται αυτός ο ημικύκλιος σωλήνας ,του οποίου η διάταξη στο χώρο συμπίπτει με το επίπεδο της κίνησης .Υπό την έννοια αυτή ο συχνότερα ερεθιζόμενος είναι ο οριζόντιος ημικύκλιος σωλήνας ,ενώ παράλληλα ο ουδός ερεθισμού του είναι χαμηλότερος των άλλων .

Το ερέθισμα που προκαλείται με αυτόν τον τρόπο μεταβιβάζεται στη συνέχεια προς το κεντρικό νευρικό σύστημα ,έτσι ώστε τελικά να αντιλαμβανόμαστε τη θέση της κεφαλής στο χώρο κάθε στιγμή .Ταυτόχρονα παράγονται αντανακλαστικές μυϊκές αντιδράσεις στον τράχηλο ,τον κορμό ,τις αρθρώσεις και στους οφθαλμικούς μυς ,με τις οποίες ο άνθρωπος διατηρεί την ισορροπία του στο χώρο .***Η κίνηση των οφθαλμικών βολβών μετά από***

ερεθισμό των ημικύκλιων σωλήνων καλείται νυσταγμός και αποτελεί το αποτέλεσμα σύνδεσης του κυπέλιου με τους πυρήνες των οφθαλμοκινητικών μυών .

Αισθητικοί υποδοχείς της αίθουσας (Ακουστικές κηλίδες – Ωτολιθοφόρος υμένας)

Μέσα στο ελλειπτικό και σφαιρικό κυστίδιο βρίσκεται μια ακουστική κηλίδα . Οι ακουστικές κηλίδες αποτελούνται από τα στηρικτικά κύτταρα ,τα τριχωτά αισθητικά κύτταρα και τον ωτολιθοφόρο υμένα που περιβάλλονται από την ενδολέμφο .Ο ωτολιθοφόρος υμένας είναι ζελατινώδους σύστασης μάζα ,μέσα στην οποία εισέρχεται το άνω τμήμα των τριχών των αισθητικών κυττάρων (κάθε αισθητικό τριχωτό κύτταρο έχει 100 στερεοκροσσούς και ένα κινოსίλιο) . Ο ωτολιθοφόρος υμένας φέρει πλήθος μικρών κρυσταλλικών σωμάτων , τους ωτόλιθους ή ωτοκονία , οι οποίοι αποτελούνται από ανθρακικό ασβέστιο .

Στους ωτόλιθους επενεργεί συνεχώς ως φυσικό ερέθισμα η βαρύτητα ,ενώ ως επιπρόσθετο ερέθισμα ενεργούν οι γραμμικές επιταχύνσεις .Τέτοιες οριζόντιες γραμμικές επιταχύνσεις λαμβάνουν χώρα π.χ. κατά τις επιταχύνσεις του αυτοκινήτου ,ενώ κάθετες κατά την κίνηση του ανελκυστήρα .Υπό την επίδραση των δυνάμεων αυτών και επειδή το ειδικό βάρος των ωτολίων είναι μεγαλύτερο της ενδολέμφου ,προκαλείται μετατόπιση του ωτολιθοφόρου υμένα και συνεπώς κάμψη των τριχών των τριχωτών κυττάρων .Το γεγονός αυτό ερεθίζει τα αισθητικά κύτταρα . Το ερέθισμα μεταβιβαζόμενο προς το κεντρικό νευρικό σύστημα προκαλεί αντανακλαστικές συσπάσεις των μυών του τραχήλου και των υπόλοιπων μυών ,που φέρουν την κεφαλή στη φυσιολογική θέση και το σώμα στην εκάστοτε θέση ισορροπίας .

Η θέση των ακουστικών κηλίδων στο χώρο είναι τέτοια ,ώστε να προκαλείται ερεθισμός των τριχωτών τους κυττάρων από γραμμικές επιταχύνσεις προς όλες τις κατευθύνσεις .Συγκεκριμένα ,η ακουστική κηλίδα του ελλειπτικού κυστιδίου αμφοτερόπλευρα διατάσσεται στο οριζόντιο επίπεδο ,ενώ του σφαιρικού κάθετα .

Για τον προσανατολισμό του σώματος και της κεφαλής στο χώρο , σημαντικό είναι το γεγονός ότι ,τα αισθητικά κύτταρα της αίθουσας υπό την συνεχή επίδραση της έλξης της γης ακόμα και σε κατάσταση ηρεμίας ,βρίσκονται διαρκώς σε διέγερση Η σημασία της έλξης της γης στην ισορροπία του σώματος γίνεται εύκολα κατανοητή ,εάν σκεφτούμε την κατάσταση που δημιουργείται όταν καταργηθεί η βαρύτητα .Αυτό συμβαίνει με τους αστροναύτες στο διάστημα οι οποίοι μπορούν μόνον να αιωρούνται στο χώρο .

Μεταβίβαση του ερεθίσματος προς το ΚΝΣ

Διέγερση των αισθητικών τριχωτών κυττάρων σημαίνει μετασχηματισμό της μηχανικής ενέργειας σε ηλεκτρική .Ανάλογα με τη φορά του ρεύματος της ενδολέμφου λαμβάνει χώρα αποπόλωση ή υπερπόλωση των αισθητικών κυττάρων ,ενώ σε κατάσταση ηρεμίας υπάρχει ένα σταθερό δυναμικό το οποίο διατηρεί τον φυσιολογικό τόνο ηρεμίας των λαβυρίνθων .

Όταν δημιουργείται ρεύμα ενδολέμφου προς τη λύκηθο ,μετατοπίζεται το κυπέλιο προς το ελλειπτικό κυστίδιο και οι στερεοκροσσοί κάμπτονται προς την πλευρά του κινოსιλίου .Αυτό προκαλεί αποπόλωση των αισθητικών τριχωτών κυττάρων ,αύξηση της συχνότητας των νευρικών ώσεων και ενίσχυση του δυναμικού του σύστοιχου αιθουσαίου συστήματος .Σε ρεύμα της ενδολέμφου προς το εστενωμένο τμήμα του ημικύκλιου σωλήνα ,η μετατόπιση του κυπέλιου κάμπτει τους στερεοκροσσούς προς την αντίθετη από το

κινούσιν πλευρά .Αυτό προκαλεί υπερπόλωση των αισθητικών τριχωτών κυττάρων ,μείωση της συχνότητας των νευρικών ώσεων και ελάττωση του δυναμικού της σύστοιχης πλευράς .

Το ερέθισμα μέσω κεντρικών αποφυάδων του γάγγλιου του Scarpa , το σύνολο των οποίων αποτελούν του αιθουσαίο νεύρο ,φέρεται στους τρεις αιθουσαίους πυρήνες της γέφυρας .Μέρος του ερεθίσματος καταλήγει κατ ευθείαν στην παρεγκεφαλίδα .Από τους αιθουσαίους πυρήνες ξεκινά πλήθος δευτερευουσών τροχιών για τη μεταβίβαση των πληροφοριών κεντρικότερα και τη δημιουργία αντανακλαστικών μέσω των κινητικών νεύρων .Ειδικότερα υπάρχουν διασυνδέσεις των αιθουσαίων πυρήνων με :

- 1.Την παρεγκεφαλίδα
- 2.Τους πυρήνες των οφθαλμοκινητικών νεύρων (κοινό κινητικό ,τροχιλιακό ,απαγωγό) μέσω των οποίων ρυθμίζεται η κινητικότητα των οφθαλμικών βολβών και εκδηλώνεται ο νυσταγμός
- 3.Τον ερυθρό πυρήνα της καλύπτρας των εγκεφαλικών σκελών ,μέσω των οποίων εξυπηρετούνται τα αντανακλαστικά των μυών του τραχήλου που ρυθμίζουν τη θέση της κεφαλής .
- 4.Τις νωτιαίες ρίζες των κινητικών νεύρων των μυών του κορμού και των άκρων (αιθουσονωτιαία δεσμίδα) ,για τη ρύθμιση του μυϊκού τόνου και τη δραστηριότητα των μυών
- 5.Τα φυτικά κέντρα του δικτυωτού σχηματισμού (πνευμονογαστρικό).Εξαιτίας των συνδέσεων αυτών , βλάβες του οπισθίου λαβυρίνθου εκδηλώνονται με ναυτία ,έμετοι και γενικά νευροφυτικές διαταραχές .

Κλινική και πειραματική εξέταση του στατικού οργάνου

Πειραματικά είναι δυνατόν να προκαλέσουμε ρεύμα ενδολέμφου και να διαπιστώσουμε τη λειτουργικότητα του λαβυρίνθου καταγράφοντας και εκτιμώντας τον προκαλούμενο νυσταγμό (*ηλεκτρονυσταγμογραφία*) .Αυτό όμως είναι εφικτό μόνο για τον πλάγιο ή οριζόντιο ημικύκλιο σωλήνα ,γιατί μόνο αυτός είναι προσιτός στην κλινική εξέταση .

Η πλέον χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι αυτή του θερμικού διακλυσμού κατά Hallpike .**Αρχή της μεθόδου** :*Στηρίζεται στη μεταβολή το ειδικού βάρους της ενδολέμφου σε αλλαγές της θερμοκρασίας της ,γεγονός που επιτυγχάνεται με την είσοδο θερμού και ψυχρού νερού στον έξω ακουστικό πόρο* .Για να προκληθεί ρεύμα της ενδολέμφου στον οριζόντιο ημικύκλιο σωλήνα ,θα πρέπει το επίπεδό του να συμπίπτει με το κατακόρυφο επίπεδο .Αυτό επιτυγχάνεται όταν ο εξεταζόμενος βρίσκεται σε καθιστή θέση με έκταση της κεφαλής κατά 60 μοίρες προς τα πίσω ή όταν βρίσκεται σε ύπτια θέση με κλίση της κεφαλής κατά 30 μοίρες προς τα μπρος . Η θερμοκρασία του νερού που χρησιμοποιείται για το θερμό διακλυσμό είναι 44⁰ C ενώ για τον ψυχρό διακλυσμό 30⁰ C ,δηλαδή 7⁰ C πάνω ή κάτω από τη φυσιολογική θερμοκρασία του σώματος 37⁰ C .

Η πτώση της θερμοκρασίας στον έξω ακουστικό πόρο μεταδίδεται μέσω του οπίσθιου οστέινου τοιχώματος του και της τυμπανικής μεμβράνης στο έξω τοίχωμα του οριζόντιου ημικύκλιου σωλήνα και έτσι ψύχεται το γειτονικό τμήμα της ενδολέμφου .Η ενδολέμφος αφού ψυχθεί γίνεται βαρύτερη και παρασύρει και την υπόλοιπη ενδολέμφο σε κίνηση προς τα κάτω , δηλαδή από τη λύκηθο προς το σκέλος του ημικύκλιου σωλήνα (ληκυθόφυγο ερέθισμα) .Συνεπώς εμφανίζεται νυσταγμός προς την αντίθετη πλευρά .Στο θερμό διακλυσμό η αύξηση της θερμοκρασίας κάνει την ενδολέμφο ελαφρύτερη ,το προκαλούμενο δε ρεύμα της ενδολέμφου έχει φορά προς τα πάνω δηλαδή από το σκέλος

του σωλήνα προς το ελλειπτικό κυστίδιο . Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση νυσταγμού προς τη σύστοιχη πλευρά .

Περιγραφή της μεθόδου : Ο ασθενής βρίσκεται σε ύπτια θέση με την κεφαλή προς τα εμπρός κατά 30° , ώστε ο οριζόντιος ημικύκλιος σωλήνας να βρίσκεται σε κατακόρυφο επίπεδο .Ο ψυχρός διακλυσμός γίνεται με νερό 30°C ,ενώ ο θερμός με νερό 44°C .Η διάρκεια της έγχυσης του νερού στον έξω ακουστικό πόρο είναι 40 sec και η ποσότητα του νερού 250 ml .Η έναρξη του νυσταγμού συνήθως εκδηλώνεται κατά τη διάρκεια της έγχυσης .Μεταξύ των διακλυσμών μεσολαβεί χρόνος 10 sec .Καταγράφονται και συγκρίνονται οι νυσταγμικές απαντήσεις της κάθε πλευράς ,η δε αξιολόγηση αυτή γίνεται είτε με τα γυαλιά του Frenzel είτε ηλεκτρονυσταμογραφικά .Διαφορά μεγαλύτερη από 20% μεταξύ των δυο λαβυρίνθων θεωρείται παθολογική(27) .

Ωτορινολαρυγγολογικές εκδηλώσεις ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Εισαγωγή

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι ένα χρόνια φλεγμονώδες νόσημα που επηρεάζει πολλαπλές αρθρώσεις και διάφορα συστήματα του οργανισμού .Αν και οι αρθρικές εκδηλώσεις συνήθως κυριαρχούν ,μπορεί να έχουμε συχνά συστηματικά ευρήματα. Έτσι αναφέρεται ότι η ρευματοειδής αρθρίτιδα προσβάλλει το λάρυγγα ,το ούς, τον στοματοφάρυγγα , και τη μύτη .Επιπλέον οι κροταφογναθικές αρθρώσεις και αυτές της ΑΜΣΣ μπορεί να προσβληθούν , προκαλώντας ωτορινολαρυγγολογικές διαταραχές . Επίσης αναφέρεται ότι ενώ η προσβολή της ρινός και των ωτών είναι σχετικά σπάνια και καλοήθης , η συμμετοχή του λάρυγγα είναι πολύ πιο σοβαρή και επηρεάζει το 26-53% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα .

Α) Λάρυγγας

Η επίπτωση της λαρυγγικής προσβολής από τη ΡΑ κυμαίνεται 13-75% σε διάφορες μελέτες και μεταξύ 45-88% σύμφωνα με μελέτες σε νεκροτομές . Οι λαρυγγικές εκδηλώσεις στη ΡΑ περιλαμβάνουν αρθρίτιδα της κρικοαρταινοειδούς διάρθρωσης, παρουσία ρευματικών οζιδίων στις φωνητικές χορδές ,ευρήματα αμυλοείδωσης και τέλος το δευτεροπαθές σύνδρομο του Sjogren που επηρεάζει τον λάρυγγα (116,139).

Οι πρώτες μελέτες ξεκίνησαν το 1960 με τυχαία επιλογή ασθενών που μελετήθηκαν κλινικά και λαρυγγοσκοπικά . Περίπου το 31% από αυτούς είχαν συμπτώματα που αφορούσαν τον λάρυγγα κατά τη διάρκεια της εξέλιξης της νόσου , ενώ το 26% παρουσίαζαν ανωμαλίες στην έμμεση λαρυγγοσκόπηση .Μια άλλη μελέτη που έγινε αργότερα έδειξε ότι το 43% από 88 ασθενείς με ΡΑ που επιλέχθηκαν τυχαία είχαν κάποια προγενέστερα συμπτώματα λαρυγγικής προσβολής ,ενώ το 40% είχαν τουλάχιστον μια παθολογία κατά την έμμεση λαρυγγοσκόπηση . Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ό α οι λαρυγγικές εκδηλώσεις στη ΡΑ είναι συχνές .Αν και η συχνότητα των λαρυγγικών συμπτωμάτων δε φαίνεται να σχετίζεται με τη διάρκεια της νόσου , μάλλον απαντώνται πιο συχνά σε ΡΑ ασθενείς με σοβαρή συστηματική προσβολή . *Η αρθρίτιδα της κρικοαρταινοειδούς διάρθρωσης αφορά τις αρθρικές επιφάνειες μεταξύ κρικοειδούς και αρταινοειδούς χόνδρου στο πίσω τοίχωμα του λάρυγγα που συγκρατούνται στη θέση τους με μια συνδεσμική θήκη που επενδύεται από ένα αρθρικό στρώμα .Στην κρικοαρταινοειδή διάρθρωση προσφύονται σύνδεσμοι από τις φωνητικές χορδές και έτσι αλλάζει ο τόνος της φωνής .*Ιστολογικές μελέτες στην κρικοαρταινοειδή διάρθρωση ασθενών με ΡΑ έδειξαν αρθροθυλακίτιδα ως πρώιμη αλλοίωση που οδηγεί σε αρθρική υπερπλασία ,εναπόθεση ινώδους ,σχηματισμό φλεγμονώδους εξιδρώματος στις αρθρικές επιφάνειες ,διάβρωση των αρθρικών χόνδρων και τελικά καθήλωση και αγκύλωση των αρθρώσεων . Νευρογενής ατροφία των λαρυγγικών μυών και εκφυλιστικές αλλοιώσεις στα λαρυγγικά νεύρα δευτεροπαθώς από την αγγειίτιδα μπορεί να συνοδεύουν την προσβολή της κρικοαρταινοειδούς διάρθρωσης(139).

Η αρθρίτιδα της κρικοαρταινοειδούς διάρθρωσης απαντάται πιο συχνά στα ρευματικά νοσήματα .Στις άλλες αιτιολογίες περιλαμβάνονται η ουρική αρθρίτιδα , ο συστηματικός ερυθρεμάτης λύκος ,το σκληρόδερμα ,το σύνδρομο Tietze , οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού ,το τραύμα ,οι όγκοι των φωνητικών χορδών ,η παράλυση των παλίνδρομων λαρυγγικών νεύρων και η ακινητοποίηση της κρικοαρταινοειδούς διάρθρωσης από μακροχρόνια παράλυση των αυτοχθόνων λαρυγγικών μυών(19,88) .

Το πρώτο σύμπτωμα της αρθρίτιδας της κρικοαρυταινοειδούς διάρθρωσης στο οξύ στάδιο είναι το αίσθημα βάρους στο λαιμό ή αίσθημα τάσης .Επιπλέον μπορεί να παρατηρηθεί βραχνάδα ,οδυνοφαγία ή δυσφαγία καθώς επίσης και πόνος ή τάση που χειροτερεύει με την ομιλία .*Βήχας και άλγος που ακτινοβολεί στο αυτί όπως δύσπνοια και δυσφορία έχουν περιγραφεί επίσης .***Επιπλέον ο συριγμός έχει αναφερθεί ως σύμπτωμα** .Η αρθρίτιδα της κρικοαρυταινοειδούς διάρθρωσης μπορεί να προκαλέσει οξεία απόφραξη των ανώτερων αεραγωγών σε ασθενείς με ΡΑ καθώς επίσης και στη νεανική ΡΑ .Η συμπτωματική προσβολή της κρικοαρυταινοειδούς διάρθρωσης εμφανίζεται στο 30% των ασθενών με σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα .*Σε κάποιες άλλες αναφορές παρόλα αυτά σημειώνονται περιπτώσεις με απειλητικό για τη ζωή συριγμό , λόγω προσβολής της άρθρωσης αυτής σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο .Έτσι καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι η συμμετοχή της κρικοαρυταινοειδούς διάρθρωσης θα πρέπει να διερευνάται σε κάθε ασθενή με ρευματοειδή αρθρίτιδα που εμφανίζει σημεία απόφραξης των ανώτερων αεραγωγών (67) .*

Η χρόνια φλεγμονή της άρθρωσης αυτής μπορεί να εκδηλώνεται με διαλείποντα οξεία συμπτώματα .Βραχνή φωνή και συριγμός που εκδηλώνονται κατά την άσκηση σε φλεγμονή ή κατά τη διάρκεια του ύπνου είναι τα κύρια συμπτώματα .Οι ασθενείς με αγκύλωση της κρικοαρυταινοειδούς διάρθρωσης μπορεί να εμφανίσουν δυσκολία κατά την ανάνηψη μετά από γενική αναισθησία .Η αγκύλωση αυτή μπορεί να προκαλέσει πνευμονικές και καρδιακές λοιμώξεις ενώ έχουν αναφερθεί και θανατηφόρες επιπλοκές .Τέλος η οξεία και χρόνια νόσος μπορεί να είναι ασυμπτωματική αλλά μπορεί να φανούν υποδηλωτικά σημεία κατά την εξέταση .

Η κλινική διάγνωση της αρθρίτιδας της κρικοαρυταινοειδούς διάρθρωσης είναι μερικές φορές δύσκολη και δε σχετίζεται πάντοτε με την ενεργότητα της νόσου . Η λαρυγγοσκόπηση και η αξονική τομογραφία με χαμηλή δόση ακτινοβολίας (HRCT), χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση προσβολής της άρθρωσης αυτής και τον αποκλεισμό άλλων λοιμώξεων ,φλεγμονών ή κοκκιωματωδών καταστάσεων . Στην οξεία φάση η λαρυγγοσκόπηση αποκαλύπτει "**ζωηρό ερυθρό οίδημα**" πάνω από τους αρυταινοειδείς , ενώ οι φωνητικές χορδές φαίνονται σχεδόν φυσιολογικές , ήπια οιδηματώδεις .Τα ευρήματα στην οξεία φάση περιλαμβάνουν παχύρρευστη βλέννα στους αρυταινοειδείς , στένωση της γλωττιδικής σχισμής , κάμψη των φωνητικών χορδών κατά τη φώνηση και διάφορου βαθμού καθήλωση των αρυταινοειδών . Αν και ακτινολογικά μπορεί να έχουμε ευρήματα διάβρωσης στην κρικοαρυταινοειδή διάρθρωση η αξονική αποτελεί την εξέταση εκλογής . Σ αυτή εντοπίζουμε διαβρώσεις ,υπεξάρθρωμα αρυταινοειδών, ασυμμετρία στη γλωττίδα ή στις αρυταινοεπιγλωττιδικές πτυχές ,ενώ μπορεί να παρατηρηθούν επίσης σημεία στένωσης των απιοειδών κόλπων(11). **Τα ακτινολογικά ευρήματα στην κρικοαρυταινοειδή διάρθρωση γενικά προηγούνται των κλινικών συμπτωμάτων.** Επίσης η μαγνητική μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση. Το πιο δύσκολο διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα στην αγκύλωση της κρικοαρυταινοειδούς διάρθρωσης είναι η διάκριση από την αμφοτερόπλευρη παράλυση των παλίνδρομων λαρυγγικών νεύρων .Ένα φυσιολογικό ηλεκτρομυογράφημα των φωνητικών μυών με καθήλωση στην άρθρωση αυτή επιβεβαιώνει τη διάγνωση της αγκύλωσης (139) .

Η θεραπεία της αρθρίτιδας της κρικοαρυταινοειδούς περιλαμβάνει τη παρεντερική χορήγηση ή υψηλές δόσεις από του στόματος στεροειδών ή ακόμη και ένεση στεροειδών στην άρθρωση .Τραχειοστομία εκτελείται σε χρόνιες περιπτώσεις με σοβαρή δύσπνοια ενώ η χειρουργική επέμβαση αποτελεί τη ριζική θεραπεία σε περιπτώσεις "λαρυγγικής αγκύλωσης" στο χρόνιο στάδιο της νόσου .

Η λαρυγγική προσβολή στη ΡΑ περιλαμβάνει επίσης την ύπαρξη ρευματικών οζιδίων διαφόρων μεγεθών . Αυτά παρατηρούνται κυρίως σε οροθετικούς ασθενείς . Η

μεθοτρεξάτη που χρησιμοποιείται ευρέως για τη θεραπεία της ΡΑ ίσως αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης των οζιδίων σε ποσοστό 5-10% περίπου των ασθενών . Επίσης οι επανειλημμένοι μικροτραυματισμοί των φωνητικών χορδών μπορεί να προδιαθέτουν στην ανάπτυξη ρευματικών οζιδίων Τα οζίδια εντοπίζονται κυρίως υποδορίως και η εντόπισή τους στο λάρυγγα έχει περιγραφεί σε μερικές περιπτώσεις Υπάρχουν αναφορές για εντόπιση ρευματικών οζιδίων ακόμη και στον θυρεοειδή χόνδρο του λάρυγγα και την υοθυρεοειδή μεμβράνη(134) . *Βραχνάδα , βήχας και δυσφωνία είναι τα κύρια κλινικά συμπτώματα των λαρυγγικών ρευματικών οζιδίων* .Η διάγνωση γίνεται επί έντονης υπόωιας σε ασθενείς με ΡΑ όταν υπάρχουν τα προηγούμενα συμπτώματα και με την προσεχτική ιστολογική εξέταση. Η θεραπεία με στεροειδή βελτιώνει τα συμπτώματα ενώ η κολχικίνη βοηθά σε κάποιες περιπτώσεις . Τα ευμεγέθη οζίδια αφαιρούνται με λαρυγγοσκόπηση (139).

Η αμυλοείδωση δευτεροπαθώς στη ΡΑ αποτελεί σπάνια αιτία λαρυγγικής εκδήλωσης .Επιπλέον το δευτεροπαθές Sjogren οδηγεί σε ξηρότητα του βλεννογόνου και επηρεάζει το λάρυγγα οδηγώντας σε βράγχος φωνής .

Συμπερασματικά η αρθρίτιδα της κρικοαρταινοειδούς διάρθρωσης και τα ρευματικά οζίδια αποτελούν τις κυριότερες λαρυγγικές εκδηλώσεις της ΡΑ . Η διάγνωση τίθεται επί ισχυρής υποψίας και επιβεβαιώνεται με την Αξονική , τη Μαγνητική τομογραφία και τη video-λαρυγγοσκόπηση .Επιπρόσθετες μελλοντικές μελέτες απαιτούνται για την εκτίμηση της λαρυγγικής προσβολής στη ΡΑ .

B) Ούς

Όσον αφορά την προσβολή του ωτός στη ΡΑ πρέπει να πούμε ότι η ακουστική αλυσος περιλαμβάνει τρεις διαρθρώσεις ,την άρθρωση άκμονα-αναβολέα , σφύρας –άκμονα και αναβολέα –οειδούς θυρίδας αν και η τελευταία ίσως αποτελεί μια ινώδη ψευδάρθρωση . Αν και η αγκύλωση των αρθρώσεων αυτών επηρεάζει το επίπεδο λειτοφγίας της ακουστικής αλυσου η πιο σημαντική λειτουργία της ως πιστονιού δεν μεταβάλλεται .***Ετσι η συχνότητα εμφάνισης βαρηκοΐας τύπου αγωγιμότητας λόγω προσβολής του μηχανισμού αγωγής του ηχητικού ερεθίσματος σε ασθενείς με ΡΑ ,κυμαίνεται στη διεθνή βιβλιογραφία μεταξύ 13 και 38% περίπου .***

Αν και φαίνεται λογικό να επηρεάζει η ΡΑ τις αρθρώσεις αυτές η μόνη παθολογική απόδειξη προσβολής παρουσιάστηκε από την Gussen .Αυτή περιέγραψε την αντικατάσταση των δυο αρθρώσεων σφύρας –άκμονα και άκμονα-αναβολέα από κολλαγόνο ιστό .Παρόλα αυτά τα ευρήματα δεν ήταν τυπικά της ΡΑ και δεν υπήρξε απόδειξη διήθησης από λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα(19) .

Επίσης ο Coreman χρησιμοποίησε τον όρο ωτοαρθρίτιδα όταν περιέγραψε 3 ασθενείς με βαρηκοΐα αγωγής κατά τη διάρκεια εξάρσεων της νόσου .Και στις τρεις περιπτώσεις η ακοή αποκαταστάθηκε με την ύφεσή της .Δυστυχώς τα ακουομετρικά ευρήματα δεν ήταν καλά αποδεδειγμένα σ αυτή την περίπτωση ,όπως και σε δύο περιπτώσεις που ανέφερε ο Ransome με προφανώς μόνιμες βαρηκοΐες αγωγής και ένα μεγάλο αέρινο-οστέινο " gap – χάσμα " .Οι μετρήσεις της ακουστικής αντίστασης είναι χρήσιμες για τον προσδιορισμό της παθολογίας της βαρηκοΐας αγωγής .Ο Moffat και άλλοι σε μια ομάδα ασθενών με ΡΑ , με βάση τα ευρήματά τους υποστηρίζουν μια προφανή μείωση της κινητικότητας των οσταρίων που οφειλόταν σε παθολογικό μεταβολισμό του κολλαγόνου που επηρέαζε τις αρθρώσεις και την τυμπανική μεμβράνη .Ο Reiter και άλλοι σε μια όμοια μελέτη συμφωνούν ότι υπήρξε ένας αυξημένος αριθμός μη φυσιολογικών τυμπανογραμμάτων ,αλλά διαφωνούν με την παρατήρηση ότι η εγκοπή στα 660Hz οφείλεται στη χαλαρότητα των συνδέσμων που προσφύονται στα οστάρια ,

χωρίς να αρνούνται την αυξημένη δυσκαμψία των αρθρώσεων .Νευροαισθητήριος βαρηκοΐα καθώς και βαρηκοΐα αγωγιμότητας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με PA αλλά τα αποτελέσματα των περισσότερων μελετών δεν συμφωνούν ,ενώ η παθοφυσιολογία των διαταραχών δεν είναι πλήρως κατανοητή . Σ αυτή τη μελέτη φάνηκε μια αυξημένη συχνότητα νευροαισθητήριου βαρηκοΐας σε ασθενείς με PA , η οποία ίσως οφείλεται στη συστηματική φλεγμονή και στην ιστική βλάβη και μια αυξημένη υποκρίπτουσα βαρηκοΐα αγωγής η οποία ίσως οφείλεται σε δυσκαμψία του συστήματος αγωγής του μέσου ωτός με μηχανισμούς που δεν είναι πλήρως κατανοητοί(19) . **Σύμφωνα με άλλες μελέτες διαπιστώθηκε νευροαισθητήριος βαρηκοΐα στις υψηλές συχνότητες** .Παρατηρήθηκε επίσης μια μειωμένη ενδοτικότητα στο μέσον ους σ αυτούς τους ασθενείς η οποία όμως δεν ήταν σε επίπεδα που να προκαλεί βαρηκοΐα αγωγής .Η νευροαισθητήριος βαρηκοΐα σε ασθενείς με PA έχει αποδοθεί στις εξωαρθρικές εκδηλώσεις της νόσου (ρευματοειδής οζώδης αγγειίτιδα) ή στην ωτοτοξικότητα από τα φάρμακα .Σύμφωνα με κάποιες μελέτες η βλάβη αυτή εντοπίζεται στον κοχλία στις περισσότερες περιπτώσεις ήταν αμφοτερόπλευρη και συμμετρική ,ενώ δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση με την ηλικία , το φύλο ,τη διάρκεια της νόσου τις αρθρικές και εξωαρθρικές εκδηλώσεις και την παρουσία αυτοαντισωμάτων στους ασθενείς .Επιπλέον δε βρέθηκε συσχέτιση ανάμεσα στη νευροαισθητήριο βαρηκοΐα και τη χρήση φαρμάκων όπως τα μη στεροειδή ,τη D-πενικιλλαμίνη ,την πλακενίλη και τη μεθοτρεξάτη .Παρατηρήθηκε επίσης μια παράταση του λανθάνοντα χρόνου των ακουστικών αντανακλαστικών σε ποσοστό 10% που σχετίζεται πιθανά με την προσβολή της κροταφογναθικής και την παρουσία του ρευματοειδούς παράγοντα(62) .Άλλες εκδηλώσεις από την ΩΡΑ αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία είτε με το μηχανισμό της αγγειίτιδας είτε της χρόνιας φλεγμονής από τον πρόσθιο και οπίσθιο λαβύρινθο του έσω ωτός . Η προσβολή μπορεί να εμφανιστεί ως επιμέρους εκδήλωση ενός συμπλέγματος συμπτωμάτων μιας πολυσυστηματικής αυτοάνοσης πάθησης (π.χ. ρευματοειδής αρθρίτιδα, κοκκιωμάτωση Wegener κ.τ.λ.) ή ως ειδική για ένα όργανο διεργασία οπότε χαρακτηρίζεται ως πρωτοπαθής αυτοάνοση πάθηση του έσω αυτιού . Έτσι η ακριβής συσχέτιση του αυτοάνοσου μηχανισμού της PA με τη νόσο του Meniere ,την οξεία απώλεια ακοής ,την αιθουσαία νευρωνίτιδα καθώς και το σύνδρομο Gogan δεν έχει διευκρινιστεί ακόμα(127) .

Επίσης, σε περιόδους εξάρσεων της ρευματοειδούς αρθρίτιδας από τις κυριότερες αιτίες ωταλγίας αντανακλαστικού χαρακτήρα αναφέρονται η αρθρίτιδα της κροταφογναθικής διάρθρωσης καθώς και των αρθρώσεων της Αυχενικής Μοίρας της Σπονδυλικής στήλης (38).

Γ)Ρις

Για την προσβολή της ρινός έχουν αναφερθεί διάφορες περιπτώσεις διάτρησης του ρινικού διαφράγματος σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα .Ο Willkers και άλλοι ανέφεραν 4 περιπτώσεις αυτόματης διάτρησης του διαφράγματος σε PA ασθενείς .Δεν εντόπισαν κλινικά ή εργαστηριακά ευρήματα που να εξηγούν την ύπαρξη της διάτρησης αν και στις 3 από τις 4 περιπτώσεις οι ασθενείς παρουσίασαν φαινόμενο Raynaud .Επίσης ο Mathews και άλλοι περιέγραψαν 7 περιπτώσεις ασθενών με σοβαρή PA και διάτρηση ρινικού διαφράγματος χωρίς ιστορικό που να εξηγεί τη διάτρηση .Κανένας από αυτούς δεν είχε φαινόμενο Raynaud .**Η αγγειίτιδα που αποτελεί εκδήλωση της PA αποτελεί πιθανώς μια ενδεχόμενη αιτία που εξηγεί τη διάτρηση** .Παρόλα αυτά δεν έχει προσδιοριστεί η οριστική παθογένεση .Τόσο ο Mathews όσο και ο Willkers προτείνουν ότι η διάτρηση του ρινικού διαφράγματος μπορεί να είναι πιο κοινή από ότι πιστευόταν παλαιότερα αλλά η ελαχιστότητα των αναφορών προκύπτει από την πιθανότητα να είναι

αυτές ιδιοπαθείς περιπτώσεις που αφορούν μια σχετικά κοινή συστηματική νόσο(19) .Πρόσφατες μελέτες ενισχύουν τέλος το ρόλο της ρευματοειδούς αρθρίτιδας,όπως και άλλων αυτοάνοσων ρευματικών νοσημάτων , στην εκδήλωση μη αλλεργικής ρινίτιδας (non-allergic rinitis) (39) .

Δ)ΑΜΣΣ

Στη σπονδυλική στήλη η προσβολή της ΑΜΣΣ παρουσιάζεται σε υψηλό ποσοστό στη ΡΑ καθώς και σε άλλα χρόνια φλεγμονώδη ρευματικά νοσήματα Η χρόνια φλεγμονή ίσως καταστρέφει τους στηρικτικούς συνδέσμους στην ατλαντοαξονική περιοχή .Έτσι η κεφαλή τραβάει τον άτλαντα μακριά από τον άξονα τουλάχιστον κατά τη διάρκεια της κάμψης του αυχένα και δημιουργείται ένα πρόσθιο υπεξάρθρημα της ατλαντοαξονικής διάρθρωσης .Επίσης εάν η φλεγμονή είναι χρόνια στην ατλαντοαξονική περιοχή τόσο οι χόνδρινες επιφάνειες όσο και οι οστικές δομές μπορεί να καταστραφούν και το βάρος του κρανίου θα πιέζει τον άτλαντα πάνω στον άξονα(62) .

Πρόσφατα έγινε μελέτη των ακτινολογικών ευρημάτων σε ένα τυχαίο δείγμα ασθενών με ΡΑ στην ΑΜΣΣ .Η παρουσία υπεξάρθρωσης της ατλαντοαξονικής διάρθρωσης , ατλαντοαξονικής καθήλωσης , υπεξάρθρωσης υπαξονικά και άλλες σχετικές ανωμαλίες παρατηρήθηκαν .Η διάμετρος του νωτιαίου σωλήνα μετρήθηκε επίσης και ήταν διαφοροποιημένη στους ασθενείς με ΡΑ .Διαταραχές στην ΑΜΣΣ παρουσιάστηκαν σε ποσοστό 69,6% .**Οι γυναίκες παρουσιάζονται να υπερέχουν στις διαταραχές σε ποσοστό 73,3% έναντι 62,5% των ανδρών** . Οι περιπτώσεις οροθετικών ασθενών υπερείχαν σε ποσοστό 87,5% στις διαταραχές αυτές έναντι 46% των οροαρνητικών (98).Το υπεξάρθρημα της ατλαντοαξονικής διάρθρωσης αναπτύσσεται μάλλον νωρίς στη ΡΑ .Αφορά το 10% μετά από 2 χρόνια νόσου και γίνεται πιο κοινό όσο συνεχίζεται η φλεγμονώδης δραστηριότητα .

Ο πόνος στον αυχένα είναι συχνό σύμπτωμα στο γενικό πληθυσμό .Ασθενείς με ρευματική προσβολή στον αυχένα μπορεί να μην έχουν συμπτώματα , αλλά πιο συχνά αναφέρουν κάποιου βαθμού πόνο (συχνά μη ειδικό ή C2 νευραλγία) καθώς και δυσκαμψία .Λόγω των οστικών αλλοιώσεων δημιουργείται πίεση στις νευρικές δομές με αποτέλεσμα νευρολογικά συμπτώματα , σημεία και επιπλοκές όπως άλγος νευρικών ριζών ,πάρεση ,τετραπληγία ,αιφνίδιο θάνατο ,υδροκέφαλος ,και εγκεφαλικά επεισόδια .**Η διάγνωση της ρευματικής προσβολής της ΑΜΣΣ είναι ακτινολογική και είναι σημαντικό να γίνεται από τα πλάγια και σε πλήρη κάμψη της κεφαλής** .Όσον αφορά τη θεραπεία αυτή είναι συνήθως συντηρητική και αποσκοπεί στην ανακούφιση από τα συμπτώματα και στην επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου .Έτσι γίνεται χρήση φαρμάκων τροποποιητικών της νόσου καθώς και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών , ενώ απαιτείται φυσικοθεραπεία ,χρήση κολάρου και φυσική άσκηση .Χειρουργική επέμβαση εκτελείται μόνο σε αποτυχία της συντηρητικής αγωγής και εφόσον υπάρχουν επίμονα νευρολογικά συμπτώματα από τον αυχένα διότι υπάρχει αυξημένο ρίσκο επιπλοκών ,αλλά θα πρέπει να αποφασίζεται να γίνεται πριν αναπτυχθούν μόνιμες νευρολογικές βλάβες(62) .

Ε) Λοιπές εκδηλώσεις

Όπως αναφέρθηκε επίσης τα νεκρωτικά κοκκιωματώδη οζίδια είναι ένα συχνό εύρημα σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ,προσβάλλοντας περίπου το 20% των οροθετικών ασθενών .Αν και πιο πολύ εντοπίζονται υποδορίως σε περιοχές που δέχονται πίεση (αγκώνες και αρθρώσεις των χεριών) , τα οζίδια αυτά μπορεί να αφορούν οποιαδήποτε περιοχή με συνδετικό ιστό στο ανθρώπινο σώμα (υπεζωκότας ,μήνιγγες ,πνεύμονες

,λάρυγγας). Στο ανώτερο αναπνευστικό οξίδια έχουν περιγραφεί κυρίως στην τραχεία ,στο λάρυγγα ,στο αυτί ,ενώ έχουν περιγραφεί περιπτώσεις εντόπισης ρευματικών οξιδίων και στο ρινικό διάφραγμα(12) . **Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται η εξαιρετικά σπάνια εντόπιση ρευματικών οξιδίων στην περιοχή της νοθυρεοειδούς μεμβράνης(124)** .Εκδηλώνονται κλινικά με τη μορφή διόγκωσης στην πρόσθια τραχηλική χώρα και η διάγνωση επιβεβαιώνεται με βιοψία(12) .

Επίσης υπάρχουν και άλλες εκδηλώσεις από τη σφαίρα της ωτορινολαρυγγολογίας. Έχει αναφερθεί περίπτωση ανάπτυξης σοβαρού τύπου υπνικής άπνοιας σε ασθενή με επίκτητη οπισθογναθία ενηλίκων και υπεξάρθρωσης της ΑΜΣΣ στο επίπεδο Α3-Α4 και τα δύο ως αποτέλεσμα ΡΑ .Οι πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες για την συσχέτιση αυτή είναι η μείωση της διόδου των ανώτερων αεραγωγών λόγω καταστροφής της κροταφογναθικής διάρθρωσης , η συμπίεση του υπεγκεφαλικού στελέχους λόγω επίδρασης της ΡΑ στην ΑΜΣΣ , η διάσπαση του ύπνου και η επίδραση φαρμάκων(97). **Ασθενείς με εξάρθρωμα ΑΜΣΣ στο επίπεδο Α1-Α2 σε σχέση με το ινιακό οστό και αυτοί με καταστροφή του κονδύλου και /ή του κλάδου της κάτω γνάθου έχουν αυξημένη συχνότητα φαρυγγικής δυσλειτουργίας** .Η δυσλειτουργία αυτή πιστεύεται ότι οφείλεται σε μηχανικούς παράγοντες και προκαλείται από διαταραχές των μυϊκών συμφύσεων και των σημείων καμπής .Αναφέρεται επίσης η περίπτωση παράλυσης του υπογλωσσίου νεύρου είτε λόγω υπεξάρθρωματος του οδόντα είτε λόγω σχηματισμού κοκκιωματώδους ιστού (15). **Η κροταφογναθική άρθρωση προσβάλλεται πολύ συχνά σε ασθενείς με ΡΑ** .Συμπτώματα εμφανίζονται από τη γνάθο και το υπόλοιπο σπλαχνικό κρανίο ,το αυτί (ωταλγία ή αίσθημα τάσης) ,ενώ συχνά παρατηρείται κακή σύγκλιση των οδόντων λόγω περιορισμού της κινητικότητας της κάτω γνάθου (<45 mm) ,καθώς επίσης και δυσφαγία .Ακτινολογικά επιβεβαιωμένη προσβολή της κροταφογναθικής διάρθρωσης εμφανίζεται στο 78% των ασθενών με ΡΑ ,με χαρακτηριστικό εύρημα την επιπέδωση του προσθίου τμήματος της κεφαλής του κονδύλου της κάτω γνάθου . Η απόφραξη των ανώτερων αεραγωγών απαντάται στατιστικά πολύ πιο συχνά σε ασθενείς με αρθρίτιδα της κροταφογναθικής από ότι σε υγιείς (περίπου στο 70% αυτών με σοβαρή προσβολή της κροταφογναθικής) . Η απόφραξη θεωρείται ότι συμβαίνει σ αυτούς τους ασθενείς λόγω κωλύματος στο φάρυγγα ,όπως και σε κάποιους με μικρογναθία ή σύνδρομο υπνικής άπνοιας .Αναφέρεται ακόμη η περίπτωση ασθενούς με ΡΑ ,προσβολή της κροταφογναθικής διάρθρωσης και πρόπτωση μαλακού ιστού μέσα στον έξω ακουστικό πόρο(4) .

Περίπου 10-15% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα ,κυρίως γυναίκες εμφανίζουν μια χρόνια φλεγμονώδη διαταραχή των δακρυϊκών και σιελογόνων αδένων που χαρακτηρίζεται από διήθηση από λεμφοκύτταρα .Αυτό οδηγεί σε διαταραχή της εκκριτικής ικανότητας αυτών προκαλώντας σύνδρομο sicca: ξηρότητα στοματικού βλεννογόνου (ξηροστομία) και ξηρότητα οφθαλμού (κερατοεπιπεφυκίτιδα sicca) .Επίσης , λόγω της ρευματοειδούς αγγειίτιδας μπορεί να παρατηρηθούν συχνά στο στοματικό βλεννογόνο ελκωτικές βλάβες παρόμοιες μ' αυτές της οζώδους πολυαρτηρίτιδας.

Τέλος, σύμφωνα με πολλές μελέτες υπάρχουν αρκετές ομοιότητες στην παθολογοανατομία ανάμεσα στη ΡΑ και την περιοδοντίτιδα .Αν και η συσχέτιση μεταξύ των δυο νοσημάτων αυτών είναι απίθανο να είναι αιτιολογική ,είναι πλέον ξεκάθαρο ότι ασθενείς με προχωρημένη ΡΑ είναι πιθανότερο να εμφανίσουν πιο σημαντικά περιοδοντικά προβλήματα σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό(10,78,82,) .Απαιτούνται λοιπόν σύγχρονες θεραπευτικές στρατηγικές για την αντιμετώπιση των δυο αυτών νοσημάτων ,που θα στοχεύουν στην αναστολή των προφλεγμονοδών κυτοκινών και των πρωτεασών που προκαλούν ιστική καταστροφή .

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A) Σκοπός της Μελέτης

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μια χρόνια αυτοάνοση και συστηματική νόσος αγνώστου αιτιολογίας, που προβάλλει τον αρθρικό υμένα των διαρθρώσεων. Η χρόνια φλεγμονή που αναπτύσσεται οδηγεί σε διάβρωση του αρθρικού χόνδρου και του υποχόνδριου οστού, με αποτέλεσμα την προοδευτική καταστροφή των προσβεβλημένων αρθρώσεων. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία εξωαρθρικών εκδηλώσεων, από εκδηλώσεις στη σφαίρα της Ωτορινολαρυγγολογίας, και από αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Προσβάλλει περίπου το 0,3-1% του πληθυσμού των ενηλίκων και στην παθογένειά της φαίνεται ότι εμπλέκονται γενετικοί, ορμονικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες.

Κάνοντας την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας θα δούμε ότι σε όλες τις μελέτες έγινε προσπάθεια ανάλυσης των εκδηλώσεων της ρευματοειδούς αρθρίτιδας στην Ωτορινολαρυγγολογία σε κάθε περιοχή ξεχωριστά. Μελετήθηκε δηλαδή ξεχωριστά το οίτι, ο λάρυγγας, οι εκδηλώσεις από την ΑΜΣΣ, τα ευρήματα από τη μύτη, το ιγμοειδές και τις κροταφογοναθικές αρθρώσεις. Σε καμία επίσης από τις αναλύσεις δεν έγινε εκτίμηση των αναφερόμενων κλινικών εκδηλώσεων των ασθενών με ΡΑ από το στοματοφάρυγγα (ξηροστομία), το λάρυγγα (βράγχος φωνής, κόπωση της φωνής), τη μύτη (ξηρότητα ρινικού βλεννογόνου, δυσχέρεια ρινικής αναπνοής), το ους (βαρηκοΐα, εμβοές, ίλιγγος) και τις εκδηλώσεις από την ΑΜΣΣ και την κροταφογοναθική άρθρωση (4,11,12,19,37,50,61,62,91,92,102,116,127,139,145).

Στη μελέτη μας λοιπόν γίνεται μια προσπάθεια στατιστικής ανάλυσης των υποκειμενικών και αντικειμενικών ευρημάτων ασθενών με ΡΑ όσον αφορά συνολικά τις Ωτο-ρινο-λαρυγγολογικές διαταραχές. Ανιχνεύονται δηλαδή τα συμπτώματα και τα ευρήματα από το αυτί, το λάρυγγα, τη μύτη και τον τράχηλο και συγκρίνονται με την ομάδα ελέγχου.

Ακολούθησε η επιπλέον μελέτη των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, όπου έγινε μια προσπάθεια συσχέτισης των υποκειμενικών συμπτωμάτων των ασθενών με ΡΑ από τη σφαίρα της Ωτορινολαρυγγολογίας (βράγχος φωνής, ίλιγγος, βαρηκοΐα, εμβοές, ξηροστομία, ξηρότητα ρινός), καθώς και των αντικειμενικών ευρημάτων της μελέτης μας (υποκινητικότητα αρυταινοειδών κ.α.), με εργαστηριακές παραμέτρους όπως ο *RF*, η *CRP*, η *TKE*, τα *anti-CCP* κ.α. Αναλύθηκε ακόμη η συσχέτιση των ευρημάτων μας με τη λήψη φαρμάκων για τη ΡΑ, με τη διάρκεια της θεραπείας καθώς και με την ύπαρξη και άλλων εξωαρθρικών εκδηλώσεων της ΡΑ. Η μελέτη μας τέλος ολοκληρώθηκε με μια προσπάθεια εκτίμησης ύπαρξης κάποιας συσχέτισης μεταξύ των ευρημάτων της μελέτης μας και του δείκτη ενεργότητας της ΡΑ *DAS-28*.

(B) Ασθενείς και Μέθοδοι

Η μελέτη μας έλαβε χώρα στα εργαστήρια των εξωτερικών ιατρείων της Ωτορινολαρυγγολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Οι ασθενείς με ΡΑ παρακολουθώνταν στα εξωτερικά ιατρεία της Ρευματολογικής Κλινικής και η ομάδα ελέγχου περιλάμβανε άτομα με οστεοαρθρίτιδα καθώς και αρκετούς που εξετάστηκαν στα εξωτερικά ιατρεία της Πανεπιστημιακής

Ωτορινολαρυγγολογικής Κλινικής και δεν είχαν ιστορικό αυτοάνοσου ρευματολογικού νοσήματος .

Κατά τη μελέτη μας εξετάστηκαν 82 ασθενείς (11 άνδρες και 71 γυναίκες), ηλικίας 30- 86 ετών , οι οποίοι πληρούσαν τουλάχιστον 4 από τα κριτήρια της Αμερικάνικης ρευματολογικής εταιρίας για τη διάγνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας(8).Υποβλήθηκαν σε έναν πλήρη έλεγχο σε διάστημα 2 ετών (2005-2007), όσον αφορά τις κλινικές εκδηλώσεις τους από τη σφαίρα της ωτορινολαρυγγολογίας και τα αντικειμενικά ευρήματα των ακουολογικών εξετάσεων .Η ομάδα ελέγχου περιλάμβανε 51 ασθενείς (μάρτυρες).

Συγκεκριμένα καταγράφηκαν τα συμπτώματα των ασθενών (ξηροστομία ,ξηρότητα ρινός ,βράγχος φωνής ,βαρηκοΐα ,ίλιγγος ,εμβοές ,αυχεναλγία) και όλοι υποβλήθηκαν σε ωτοσκόπηση , πλήρη ακουολογικό έλεγχο , ακουόγραμμα ,τυμπανόγραμμα ,ωτοακουστικές εκπομπές ,θερμό-ψυχρό διακλυσμό και προκλητά ακουστικά δυναμικά ακουστικού νεύρου - εγκεφαλικού στελέχους .Συγχρόνως μελετήθηκε ο λάρυγγας με έμμεση λαρυγγοσκόπηση και βιντεολαρυγγοσκόπηση για την ανίχνευση ευρημάτων όπως υποκινητικότητα ή ακινησία της κρικοαρτυαινοειδούς διάρθρωσης , την παρουσία ρευματικών οζιδίων στις γνήσιες φωνητικές χορδές ή την ύπαρξη εκδηλώσεων αμυλοείδωσης γλωττιδικά ή υπογλωττιδικά . Συνεκτιμήθηκαν συνοδά νοσήματα όπως σακχαρώδης διαβήτης ,αρτηριακή υπέρταση ,θυρεοειδοπάθειες ,καρδιολογικά προβλήματα ,οστεοπόρωση ,δυσλιπιδαιμίες ,γαστρικές διαταραχές καθώς και η συνολική χρονική διάρκεια λήψης θεραπείας για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (1,5 μήνες –35 έτη) .Ελήφθη επίσης υπ' οψιν το ιστορικό φαρμάκων που έλαβαν οι ασθενείς για την αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (π.χ.κορτιζόνη ,μεθοτρεξάτη ,D-πενικιλλαμίνη).

Στη συνέχεια έγινε επιπλέον μελέτη των ασθενών με ΡΑ .Συγκεκριμένα αφού καταγράφησαν όλες οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις ,έγινε μια προσπάθεια συσχέτισης αυτών με παραμέτρους όπως ο RF ,η CRP, η ΤΚΕ,τα anti-CCP και ο δείκτης ενεργότητας της νόσου DAS-28 ,καθώς και με το είδος αλλά και με τη διάρκεια λήψης φαρμάκων .

Ασθενείς με ιστορικό ωτοτοξικότητας από φάρμακα , λοιμώξεων στην περιοχή των μηνίγγων ,γνωστά ωτονευρολογικά νοσήματα (οξεία απώλεια ακοής ,νόσος του Meniere ,ακουστικό νευρίωμα ,μυοπάθειες ,εκκριτική ωτίτιδα ή αλλοιώσεις στον επιφάρυγγα) ,κακώσεις στην αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης και στην εγκεφαλική ουσία από εργατικά ή τροχαία ατυχήματα ή κακώσεις στους χόνδρους του λάρυγγα ,αποκλείστηκαν από τη μελέτη μας .Επίσης εξαιρέθηκαν άτομα με ιστορικό χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας και βρογχικού άσθματος .

(Γ) Τεχνικές της Μελέτης μας

Ασθενείς με ΡΑ που πληρούσαν τουλάχιστον 4 από τα κριτήρια της Αμερικάνικης Ρευματολογικής Εταιρίας υποβλήθηκαν σε έναν λεπτομερή έλεγχο όσον αφορά ευρήματα και κλινικές εκδηλώσεις από τη σφαίρα της Ωτορινολαρυγγολογίας .Αφού προηγήθηκε ωτοσκόπηση και αφαίρεση τυχόν ωτικών βυσμάτων κυψελίδας τα άτομα με ΡΑ υποβλήθηκαν σε πλήρη έλεγχο ακοής με τονικό ακουόγραμμα και τυμπανόγραμμα – ακουστικά αντανακλαστικά . Όσοι είχαν ενεργό ιογενή λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού , οξεία μέση ωτίτιδα ή ιστορικό χρόνιας μέσης ωτίτιδας αποκλείστηκαν από τη μελέτη .Η ακουολογική μελέτη ολοκληρώθηκε με τη διενέργεια προκλητών ωτοακουστικών εκπομπών και προλητών ακουστικών δυναμικών του εγκεφαλικού στελέχους,με τη χρήση συσκευών *GSI 60 τύπου προϊόντων παραμόρφωσης και MK12 amplaid αντίστοιχα* .Ο

έλεγχος του αιθουσαίου συστήματος συμπληρώθηκε με θερμό-ψυχρό διακλυσμό και τη χρήση *ηλεκτρονυσταμογραφίας* σε ασθενείς με ιστορικό διαταραχών ισορροπίας .

Στη συνέχεια οι ασθενείς εξετάστηκαν με έμμεση λαρυγγοσκόπηση και "video-λαρυγγοσκόπηση" με τη χρήση *ενδοσκοπικού στροβοσκοπικού συστήματος* CARL STORZ με ενδοσκόπια 5,8 mm 70° και 7,8×9,2 mm 90° για την ανίχνευση ευρημάτων από το λάρυγγα. Παρατηρήθηκε κυρίως η κινητικότητα της κρικοαρυταινοειδούς διάρθρωσης και η ύπαρξη πιθανών ρευματικών οζιδίων ή αμυλοείδωσης του λάρυγγα . *Από τη μελέτη αποκλείστηκαν άτομα με ιστορικό θυρεοειδεκτομής ή επέμβασης στο λάρυγγα .*

Η μελέτη των ασθενών με PA συνεχίστηκε με τη λεπτομερή επισκόπηση της ρινός ,του στοματοφάρυγγα και τον έλεγχο για την ύπαρξη σημείων προσβολής της κροταφογναθικής άρθρωσης .Ασθενείς με ιστορικό επεμβάσεων στη μύτη (π.χ. πλαστική ρινικού διαφράγματος) ,κακώσεων του σπλαχνικού κρανίου ή άλλων συνοδών νοσημάτων που προκαλούν συμπτώματα από την περιοχή, αποκλείστηκαν από τη μελέτη .

Η καταγραφή όλων των κλινικών εκδηλώσεων της PA από την σφαίρα της ωτορινολαρυγγολογίας (π.χ.ξηροστομία ,εμβοές ,βαρηκοΐα) , αποτέλεσε το αντικείμενο της μελέτης μας όπως έχει προαναφερθεί .

Η μελέτη μας ολοκληρώθηκε με τη λεπτομερή μελέτη ενός δείγματος υγιών ατόμων με την ίδια περίπου ηλικία και φύλο,χωρίς υπόνοια άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων.Τα κριτήρια αποκλεισμού των υγιών μαρτύρων ήταν όμοια με εκείνα των ασθενών. Έτσι εξαιρέθηκαν άτομα με ιστορικό λήψης ωτοτοξικών φαρμάκων ,χρονίας έκθεσης σε θόρυβο ,επεμβάσεων στην περιοχή του λάρυγγος ,του ωτός και της ρινός και αυτοί με ιστορικό κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης στο παρελθόν.Επίσης αποκλείστηκαν ασθενείς με άλλα ΩΡΑ νοσήματα (νόσος Meniere,αιθουσαία νευρονίτιδα ,ακουστικό νευρίνωμα ,οξεία απώλεια ακοής) ή πνευμονολογικά νοσήματα (χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και βρογχικό άσθμα) και αυτοί με κάποιο εκ γενετής σύνδρομο με εκδηλώσεις από τα ότα , τη μύτη ,το λάρυγγα και το σπλαχνικό κρανίο .

Ακολούθησε τέλος μια προσπάθεια στατιστικής συσχέτισης όλων των εκδηλώσεων από τη σφαίρα της Ωτορινολαρυγγολογίας των ασθενών με PA με εργαστηριακές παραμέτρους(RF , CRP, ΤΚΕ κ.α),καθώς επίσης και με τη λήψη φαρμάκων (είδος και διάρκεια θεραπευτικής αγωγής).

Στη στατιστική ανάλυση των δεδομένων θα χρησιμοποιήσουμε:

α)το **χ^2 τεστ** που εξετάζει τις διαφορές στην συχνότητα εμφάνισης των συμπτωμάτων μεταξύ δυο ομάδων (πασχόντων από ρευματοειδή αρθρίτιδα και υγιών μαρτύρων). Στατιστικά σημαντικές θεωρούνται οι διαφορές στις οποίες η πιθανότητα να λάβουμε την ίδια η μεγαλύτερη τιμή του χ^2 στατιστικού είναι **ίση η μικρότερη από 0.05**.

β)το **t-τεστ** που εξετάζει τις διαφορές στους μέσους όρους μια μεταβλητής μεταξύ δυο ομάδων. Στατιστικά σημαντικές θεωρούνται οι διαφορές στις οποίες η πιθανότητα να λάβουμε την ίδια η μεγαλύτερη τιμή του t στατιστικού είναι **ίση η μικρότερη από 0.05**

γ)το **Spearman test** , το **Logistic** και το **Linear Regression test** με στατιστικά σημαντική τη συσχέτιση μεταξύ των μεταβλητών όταν **p value <0,05**.

Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης

Τα κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών που μελετήθηκαν φαίνονται στους παρακάτω πίνακες 4,5:

Παράμετροι	
Ασθενείς	82
Άνδρες/Γυναίκες	11/71
Ηλικία	30-86 ετών
Διάρκεια Νόσου	1,5μήνες-35έτη
DAS-28	2,72±1,06(Mean±SD)
Εξωαρθρικές εκδηλώσεις	63(82) 76,82%
Βράγχος φωνής	29(82) 35,4%
Εμβοές	16(82) 19,5%
Ξηρότητα ρινός	7(82) 8,5%
Ξηροστομία	35(82) 42,7%
Βαρηκοΐα	12(82) 14,6%
Ίλιγγος	15(82) 18,5%
Ρευματοειδή Οζίδια	11(75) 14,8%
Οζίδια λάρυγγος	2(82) 2,4%
Φαινόμενο Raynaud	10(75) 13,5%
Διάτρηση ρινικού Διαφράγματος	1(82) 1,2%
Αρθρίτιδα κροταφογναθικής	2(82) 2,4%
Υποκινητικότητα αρυταινοειδών	33(82) 40,2%

(Πίνακας 4)

Εργαστηριακά ευρήματα	
CRP	5,01±5,14(Mean±SD)
ANTI-CCP	24(37) 64,9%
TKE	24,51±15,35(Mean±SD)
RF	43(73) 58,9%
Αναιμία	3(74) 4%
Θεραπεία	
Μεθοτρεξάτη	11(75) 17,5%
Κορτιζόνη(Πρεδνιζολόνη)	8(75) 12,7%
Αντι-TNFα	1(75) 1,6%
Μεθοτρεξάτη Κορτιζόνη(Πρεδνιζολόνη)	22(75) 34,9%
Μεθοτρεξάτη Υδροξυχλωροκίνη	5(75) 7,9%
Μεθοτρεξάτη Κυκλοσπορίνη-A	7(75) 11,1%
Κορτιζόνη(Πρεδνιζολόνη) Υδροξυχλωροκίνη	2(75) 3,2%
Κορτιζόνη(Πρεδνιζολόνη) Λεφλουνομίδη	1(75) 1,6%
Κορτιζόνη(Πρεδνιζολόνη) Αντι-TNFα	1(75) 1,6%
Μεθοτρεξάτη Κορτιζόνη(Πρεδνιζολόνη) Αντι-TNFα	2(75) 3,2%
Κορτιζόνη(Πρεδνιζολόνη) Αντι-TNFα Λεφλουνομίδη	2(75) 3,2%
Μεθοτρεξάτη Κορτιζόνη(Πρεδνιζολόνη) Υδροξυχλωροκίνη	1(75) 1,6%

(Πίνακας 5)

Η ανάλυση των δεδομένων θα γίνει με χ^2 τεστ και τα αποτελέσματα φαίνονται στους παρακάτω πίνακες:

Κλινικά Ωτορινολαρυγγολογικά συμπτώματα ασθενών με PA και σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Πίνακας 6)

Ωτορινολαρυγγολογικά συμπτώματα	Ασθενείς με PA	Ομάδα ελέγχου	P(PA)	P(Μάρτυρες)	pvalue
Βράγχος φωνής	29	5	35%	10%	0,001
Εμβοές	16	12	20%	24%	0,581
Ξηρότητα ρινός	7	1	9%	2%	0,121
Ξηροστομία	35	11	43%	22%	0,013
Βαρηκοΐα	12	10	15%	20%	0,422
Ίλιγγος	15	9	18%	18%	0,925

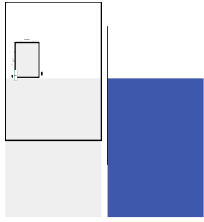
(Πίνακας 6)

Κλινικά Ωτορινολαρυγγολογικά ευρήματα ασθενών με PA και σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Πίνακας 7)

Ωτορινολαρυγγολογικά ευρήματα	Ασθενείς με PA	Ομάδα ελέγχου	P(PA)	P(Μάρτυρες)	pvalue
Υποκινητικότητα κρικοαρυταινοειδούς διάρθρωσης	33	2	40%	4%	0,001
Αρθρίτιδα κροταφογναθικής διάρθρωσης	1	0	1%	0%	0,429
Φωνητικά οζίδια	2	0	2%	0%	0,261
Διάτρηση ρινικού διαφράγματος	1	0	1%	0%	0,429

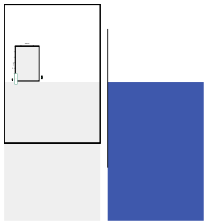
(Πίνακας 7)

Όπως συμπεραίνουμε από τους παραπάνω πίνακες υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά των συμπτωμάτων του *βράγχους φωνής* και της *ξηροστομίας*, καθώς επίσης και του video-ενδοσκοπικού ευρήματος της *υποκινητικότητας των αρυταινοειδών*, μεταξύ των πασχόντων από Ρευματοειδή Αρθρίτιδα και του υγιούς πληθυσμού. Η γραφική παρουσίαση των παραπάνω αποτελεσμάτων έχει ως εξής :



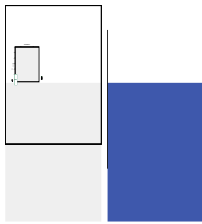
$p=0,001$

Βράγχος φωνής



$p=0,013$

Ξηροστομία



$p=0,001$

Υποκινητικότητα
Αρτυρινοειδών

Στη μελέτη μας προχωρήσαμε στην ανάλυση των ακουογραμμάτων μεταξύ πασχόντων από ρευματοειδή αρθρίτιδα και υγιών ατόμων για κάθε αυτί ξεχωριστά . Προσπαθήσαμε να ανιχνεύσουμε αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ,όσον αφορά την απόσταση

μεταξύ αέρινης και οστέινης αγωγής (gap) σε κάθε συχνότητα ξεχωριστά .Η ανάλυση έγινε με βάση το χ^2 test και σαν προϋπόθεση τέθηκε η διαφορά μεταξύ αέρινης και οστέινης αγωγής (gap) ,να είναι μεγαλύτερη από 10 dB .Τα αποτελέσματα έχουν ως εξής :

Αποτελέσματα ακουολογικού ελέγχου όσον αφορά τη διερεύνηση βαρηκοΐας αγωγιμότητας (ακουστικό έλλειμμα-gap>10dB) –(Στατιστική ανάλυση σύμφωνα με το χ^2 -test)-(Πίνακας 8)

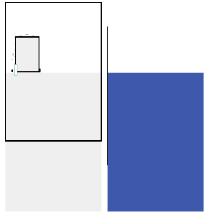
Ακουόγραμμα (R,L αυτί)-(συχνότητες σε Hz)	Ασθενείς με PA (%)	Μάρτυρες (%)	pvalue
L250Hz	57 (70%)	26 (51%)	0,032
L500Hz	20 (24%)	5 (10%)	0,036
L1000Hz	10 (12%)	4 (8%)	0,427
L2000Hz	1 (0%)	0 (0%)	0,429
L3000Hz	2 (2%)	0 (0%)	0,261
L4000Hz	4 (5%)	2 (4%)	0,796
R250Hz	65 (79%)	26 (51%)	0,001
R500Hz	36 (44%)	13 (25%)	0,032
R1000Hz	28 (34%)	4 (8%)	0,001
R2000Hz	2 (2%)	1 (2%)	0,857
R3000Hz	3 (4%)	2 (4%)	0,938
R4000Hz	6 (7%)	1 (2%)	0,179

(Πίνακας 8)

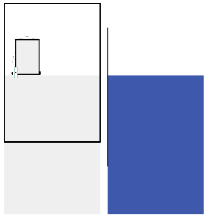
Όπως φαίνεται από τους παραπάνω πίνακες παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των πασχόντων από Ρευματοειδή Αρθρίτιδα και των μαρτύρων όσον αφορά την ύπαρξη βαρηκοΐας αγωγιμότητας (διαφορά μεταξύ αέρινης και οστέινης αγωγής –gap>10 dB) ,για κάθε συχνότητα και αυτί ξεχωριστά . **Συγκεκριμένα φαίνεται**

υψηλότερη επίπτωση στους πάσχοντες για το αριστερό αυτί στις συχνότητες 250 και 500 Hz και για το δεξί στις συχνότητες 250, 500, 1000 Hz.

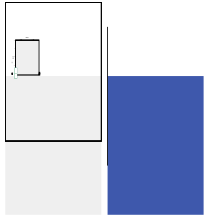
Η γραφική απεικόνιση αυτών των αποτελεσμάτων έχει ως εξής :



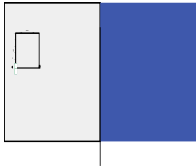
p=0,032



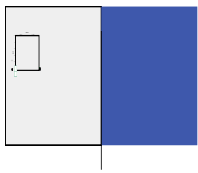
$p=0,036$



p=0,001



$p=0,032$



$p=0,001$

Ως γνωστό στη μελέτη μας έγινε και μια λεπτομερής καταγραφή και σύγκριση της εικόνας του τυμπανογράμματος μεταξύ των πασχόντων από ρευματοειδή αρθρίτιδα και υγιών μαρτύρων .Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε ότι **δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στα τυμπανογράμματα τύπου A ,As ,Ad ,B ,C , μεταξύ των δύο ομάδων** .Η ανάλυση έγινε με βάση το χ^2 test και τα αποτελέσματα έχω ως εξής :

Αποτελέσματα ακουολογικού ελέγχου των ασθενών με PA και σύγκριση με την ομάδα ελέγχου- (Πίνακας 9)

Τυμπανόγραμμα	A ποσοστό(%)	As ποσοστό(%)	B ποσοστό(%)	C ποσοστό(%)	pvalue
Ασθενείς με PA	55 (65%)	20 (26%)	1 (1%)	6 (8%)	0,444
Μάρτυρες	38 (73%)	12 (24%)	0 (0%)	1 (2%)	

(Πίνακας 9)

Επομένως η διαφορά μεταξύ αέρινης και οστέινης αγωγής(gap) που παρατηρείται στα 250,500,1000 Hz και που πιθανότατα οφείλεται σε δυσκαμψία του τυμπανοοσταριώδους συστήματος ,δεν απεικονίζεται εργαστηριακά με αντίστοιχες στατιστικά σημαντικές διαφορές στην εικόνα που καταγράφεται στα τυμπανογράμματα των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και υγιών ατόμων .Αυτό οφείλεται πιθανά στο ότι ο βαθμός των αλλοιώσεων στο σύστημα της αγωγής του ήχου (τυμπανική μεμβράνη και ακουστικά οστάρια) ,λόγω της προσβολής από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα δεν είναι αρκετός για να καταγραφεί εργαστηριακά και παρατηρείται μόνο σε προχωρημένα στάδια της νόσου .

Τέλος η στατιστική ανάλυση της μελέτης μας ολοκληρώθηκε με μια προσπάθεια να διαπιστωθεί η ύπαρξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς,ανάμεσα στον μέσο όρο της νευροαισθητήριας βαρηκοΐας για κάθε συχνότητα και αντί ξεχωριστά,μεταξύ πασχόντων από ρευματοειδή αρθρίτιδα και υγιών ατόμων .

Η ανάλυση των δεδομένων θα γίνει με t-τεστ και τα αποτελέσματα περιγράφονται στον παρακάτω πίνακα 10:

Αποτελέσματα ακουολογικού ελέγχου όσον αφορά τη διερεύνηση βαρηκοΐας τύπου αντιλήψεως (Στατιστική ανάλυση σύμφωνα με το t-test)

L250Hz	Ασθενείς με PA	Μάρτυρες	pvalue
Μέσος όρος	15,18	17,16	0,452
Τυπική απόκλιση	14,52	14,91	
L500Hz			0,288
Μέσος όρος	18,90	21,67	
Τυπική απόκλιση	13,65	15,86	
L1000Hz			0,134
Μέσος όρος	16,89	21,18	
Τυπική απόκλιση	15,17	17,16	
L2000Hz			0,283
Μέσος όρος	21,71	25	
Τυπική απόκλιση	16,48	18,11	
L3000Hz			0,366
Μέσος όρος	25,67	28,92	
Τυπική απόκλιση	20	20,28	
L4000Hz			0,102
Μέσος όρος	29,27	35,39	
Τυπική απόκλιση	20,40	21,51	
R250Hz			0,120
Μέσος όρος	14,70	18,82	
Τυπική απόκλιση	14,32	15,51	
R500Hz			0,436
Μέσος όρος	17,26	19,31	
Τυπική απόκλιση	14,21	15,59	
R1000Hz			0,257
Μέσος όρος	16,77	19,61	
Τυπική απόκλιση	13,91	14,10	
R2000Hz			0,326
Μέσος όρος	22,93	25,88	
Τυπική απόκλιση	16,08	17,96	
R3000Hz			0,305
Μέσος όρος	24,02	27,55	
Τυπική απόκλιση	18,63	20,08	
R4000Hz			0,276
Μέσος όρος	28,23	32,25	
Τυπική απόκλιση	20,79	20,33	

(Πίνακας 10)

Συμπερασματικά: Από την παραπάνω στατιστική ανάλυση προκύπτει ότι *δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στο μέσο όρο της νευροαισθητήριας βαρηκοίας για κάθε συχνότητα και αυτή ξεχωριστά ,μεταξύ των ατόμων που μελετήθηκαν και έπασχαν από ρευματοειδή αρθρίτιδα και των υγιών μαρτύρων . Το αποτέλεσμα αυτό συμφωνεί και με το ότι όπως προαναφέρθηκε ,δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά για το κλινικό σύμπτωμα της βαρηκοίας ,μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης μας .*

Στη συνέχεια όπως προαναφέρθηκε έγινε μια προσπάθεια στατιστικής συσχέτισης των Ωτορινολαρυγγολογικών εκδηλώσεων των ασθενών με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα με εργαστηριακές παραμέτρους ,καθώς και με τη λήψη φαρμάκων . Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε με το *Spearman test* , το *Logistic* και το *Linear Regression test* και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στους παρακάτω πίνακες 11,12 :

Πίνακας 11. Συσχετίσεις (*Spearman test*)

Correlations		Spearman's rho	p value
Βράγχος φωνής			
	RF	0,236	0,048
	ANTI CCP	0,224	0,183
	CRP	-0,396	0,437
	TKE	0,247	0,280
	DAS	0,469	0,016
Εμβοές			
	RF	0,258	0,030
	ANTI CCP	-0,026	0,879
	CRP	-0,287	0,085
	TKE	-0,222	0,333
	DAS	-0,163	0,427
Ξηρότητα ρινός			
	RF	0,055	0,650
	ANTI CCP	-0,040	0,813
	CRP	-0,531	0,278
	TKE	-0,349	0,161
	DAS	0,280	0,166
Ξηροστομία			
	RF	0,097	0,422
	ANTI CCP	-0,158	0,352
	CRP	0,664	0,150
	TKE	0,550	0,010
	DAS	0,421	0,032
Βαρηκοΐα			
	RF	0,209	0,081
	ANTI CCP	0,170	0,314
	CRP	-0,396	0,437
	TKE	0,030	0,897
	DAS	0,356	0,075
Ίλιγγος			
	RF	-0,120	0,321
	ANTI CCP	0,050	0,774
	CRP	-0,531	0,278
	TKE	-0,250	0,274
	DAS	0,213	0,296
Υποκινητικότητα αρυταινοειδών			
	RF	0,048	0,688
	ANTI CCP	0,067	0,692
	CRP	-0,399	0,434
	TKE	0,387	0,083
	DAS	-0,010	0,960

* (Στην στατιστικά ανάλυση θεωρήθηκε θετική CRP>8 , TKE>30 και DAS-28>3)

Πίνακας 12. Συσχετίσεις *

Βράγχος φωνής		R ²	95% C.I.		p value
			Lower	Upper	
	RF **	0,56	0,998	8,071	0,05
	ANTI CCP **	0,51	0,617	12,892	0,181
	CRP ***	0,275	-21,265	8,199	0,286
	TKE ***	0,124	-1,622	17,194	0,100
	DAS ***	0,093	-2,799	1,222	0,392
Εμβοές					
	RF	0,071	1,044	25,229	0,044
	ANTI CCP	0,001	0,173	4,447	0,874
	CRP	0,062	-28,873	0,984	0,137
	TKE	0,019	-15,430	8,119	0,525
	DAS	0,001	-1,262	1,413	0,907
Ξηρότητα ρινός					
	RF	0,003	0,259	8,859	0,646
	ANTI CCP	0,002	0,114	5,425	0,807
	CRP	0,190	-28,175	13,615	0,388
	TKE	0,056	-25,962	7,867	0,279
	DAS	0,086	-0,759	3,445	0,197
Ξηροστομία					
	RF	0,009	0,569	3,909	0,416
	ANTI CCP	0,024	0,131	2,020	0,341
	CRP	0,411	-7,092	28,532	0,170
	TKE	0,024	-11,698	3,807	0,310
	DAS	0,092	-0,305	1,499	0,182
Βαρηκοΐα					
	RF	0,046	0,784	19,776	0,096
	ANTI CCP	0,032	0,328	30,426	0,320
	CRP	0,275	-21,265	8,199	0,286
	TKE	0,001	-12,038	13,828	0,887
	DAS	0,003	0,855	1,070	0,817
Ύλιγγος					
	RF	0,014	0,160	1,814	0,318
	ANTI CCP	0,003	0,215	8,038	0,766
	CRP	0,190	-28,175	13,615	0,388
	TKE	0,032	-16,377	7,022	0,415
	DAS	0,507	0,930	2,605	<0,0001
Υποκινητικότητα αρυταινοειδών					
	RF	0,002	0,465	3,222	0,683
	ANTI CCP	0,005	0,320	5,691	0,683
	CRP	0,248	-28,453	11,813	0,315
	TKE	0,126	-1,488	16,867	0,096
	DAS	0,010	-1,131	0,734	0,661

* (Στην στατιστικά ανάλυση θεωρήθηκε θετική CRP>8 ,TKE>30 και DAS-28>3)

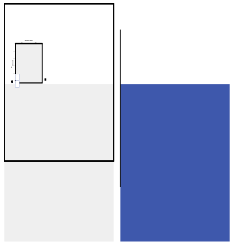
** Logistic Regression

*** Linear Regression

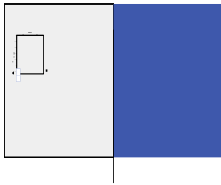
Όπως φαίνεται από τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων και τους παραπάνω πίνακες (11,12) ,ασθενείς με θετικό *RF* παρουσιάζουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν βράγχος φωνής καθώς επίσης και εμβοές ότων .Ακόμη άτομα με δείκτη ενεργότητας της νόσου *DAS-28*>3,εκδηλώνουν σε μεγαλύτερη συχνότητα βράγχος φωνής, ίλιγγο και ξηροστομία. Επίσης το σύμπτωμα της ξηροστομίας εμφανίζεται σε μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς με υψηλή *TKE* (*TKE*>30). Αντίθετα όπως φαίνεται από τους παρακάτω πίνακα 13 η διάρκεια θεραπείας δεν εμφανίζεται να έχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τις εκδηλώσεις από τη σφαίρα της Ωτορινολαρυγγολογίας .

	Διάρκεια Θεραπείας	R ²	Exp(B)	95% C.I.		p value
	12 MONTHS			Lower	Upper	
Βράγχος φωνής		0,40	1,114	0,666	1,862	0,681
Εμβοές		0,48	1,122	0,681	1,850	0,651
Ξηρότητα ρινός		0,003	0,998	0,990	1,006	0,618
Ξηροστομία		0,003	1,001	0,996	1,005	0,827
Βαρηκοΐα		0,0001	1,000	0,993	1,007	0,984
Ύλιγγος		0,012	1,003	0,997	1,008	0,337
Υποκινητικότητα αρτηαιοειδών		0,001	0,999	00,995	1,004	0,793
	12-36 MONTHS					
Βράγχος φωνής		0,012	0,968	0,824	1,138	0,697
Εμβοές		0,033	1,060	0,877	1,282	0,546
Ξηρότητα ρινός		0,069	4,734	0,000	-	0,999
Ξηροστομία		0,083	1,096	0,904	1,330	0,351
Βαρηκοΐα		0,005	0,975	0,801	1,188	0,805
Ύλιγγος		0,069	4,734	0,000	-	0,999
Υποκινητικότητα αρτηαιοειδών		0,083	1,096	0,904	1,330	0,351
	36-60 MONTHS					
Βράγχος φωνής		0,065	0,983	0,935	1,033	0,490
Εμβοές		0,0001	1,000	0,961	1,040	0,988
Ξηρότητα ρινός		0,012	0,990	0,936	1,048	0,734
Ξηροστομία		0,002	0,998	0,978	1,019	0,870
Βαρηκοΐα		0,003	0,996	0,961	1,033	0,846
Ύλιγγος		0,130	0,900	0,752	1,078	0,253
Υποκινητικότητα αρτηαιοειδών		0,149	0,942	0,849	1,045	0,258
	60-120 MONTHS					
Βράγχος φωνής		0,222	0,916	0,813	1,033	0,152
Εμβοές		0,231	0,226	0,000	-	0,998
Ξηρότητα ρινός		0,033	1,029	0,936	1,132	0,553
Ξηροστομία		0,350	0,898	0,799	1,010	0,072
Βαρηκοΐα		0,0001	1,002	0,916	1,097	0,960
Ύλιγγος		0,122	1,063	0,952	1,188	0,278
Υποκινητικότητα αρτηαιοειδών		0,001	0,996	0,919	1,080	0,928
	>120 MONTHS					
Βράγχος φωνής		0,14	0,996	0,985	1,007	0,477
Εμβοές		0,0001	1,001	0,990	1,012	0,924
Ξηρότητα ρινός		0,003	1,003	0,983	1,024	0,754
Ξηροστομία		0,83	0,991	0,980	1,001	0,089
Βαρηκοΐα		0,21	1,007	0,992	1,021	0,362
Ύλιγγος		0,002	1,001	0,990	1,013	0,810
Υποκινητικότητα αρτηαιοειδών		0,28	0,995	0,984	1,005	0,310

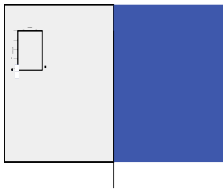
Logistic Regression Analysis (Πίνακας 13)



$p=0,05$



$p=0,044$



$p < 0,0001$

Αποτελέσματα

Η στατιστική ανάλυση των υποκειμενικών συμπτωμάτων και των αντικειμενικών ευρημάτων των ασθενών της μελέτης μας και ο συγκριτικός έλεγχος με την ομάδα ελέγχου, μας οδήγησε στα παρακάτω αποτελέσματα:

- 1) Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα παρουσιάζουν βράγχος φωνής σε αυξημένο ποσοστό (35%), σε σχέση με τα υγιή άτομα που εμφανίζουν βράγχος σε ποσοστό (10%),
- 2) Παρατηρείται ξηροστομία στους πάσχοντες σε αυξημένο ποσοστό (43%) σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό (22%),
- 3) Κατά την "video- ενδοσκόπηση" του λάρυγγα παρατηρήθηκε υποκινητικότητα στην κρικοαρτανοειδή διάρθρωση στους ασθενείς με ΡΑ σε ποσοστό (40%) έναντι του (4%) στα υγιή άτομα,
- 4) Διαπιστώθηκε βαρηκοΐα αγωγιμότητας στο αριστερό αυτί, με ακουστικό έλλειμα «gap/χάσμα» (διαφορά αέρινης –οστέινης αγωγής) πάνω από 1 **0B** στις χαμηλές συχνότητες των 250,500Hz σε αυξημένο ποσοστό στους πάσχοντες από ότι στον υγιή πληθυσμό,
- 5) Διαπιστώθηκε βαρηκοΐα αγωγιμότητας στο δεξί αυτί, με ακουστικό έλλειμα «gap/χάσμα» πάνω από 10dB στις χαμηλές συχνότητες των 250,500,1000Hz σε αυξημένο ποσοστό στους πάσχοντες από ότι στον υγιή πληθυσμό και μάλιστα πιο συχνά στις γυναίκες, εύρημα που δεν βρήκαμε να αναφέρεται στη διεθνή βιβλιογραφία.

Η περαιτέρω μελέτη των ασθενών με ΡΑ, όσον αφορά τη συσχέτιση των εξωαρθρικών εκδηλώσεων με τις εργαστηριακές παραμέτρους και τη φαρμακευτική αγωγή οδήγησε στα παρακάτω συμπεράσματα:

- 1) Ασθενείς με θετικό RF παρουσιάζουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν βράγχος φωνής καθώς επίσης και εμβοές ώτων
- 2) Ακόμη άτομα με δείκτη ενεργότητας της νόσου DAS-28>3, εκδηλώνουν σε μεγαλύτερη συχνότητα βράγχος φωνής, ίλιγγο και ξηροστομία
- 3) Τέλος το σύμπτωμα της ξηροστομίας εμφανίζεται σε μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς με υψηλή ΤΚΕ (ΤΚΕ>30).

Συζήτηση

Η Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) θεωρείται μια συστηματική ,αυτοάνοση και φλεγμονώδης νόσος αγνώστου αιτιολογίας , η οποία προσβάλλει τον αρθρικό υμένα ,το χόνδρο και το υποχόνδριο οστό των διαρθρώσεων .Η χρονιότητα της φλεγμονής έχει ως αποτέλεσμα την προοδευτική καταστροφή της άρθρωσης , την εκδήλωση διαταραχών και γενικά τη λειτουργική ανικανότητα του ασθενούς .

Προσβάλλει το 0,3-1% περίπου του γενικού πληθυσμού και προκαλεί σταδιακή καταστροφή των αρθρώσεων , παραμορφώσεις ,ανικανότητα στην εργασία ή και στην αυτοξυπηρέτηση , καθώς και πρόωρη θνησιμότητα. Οι γυναίκες νοσούν 2-3 φορές πιο συχνά σε σχέση με τους άντρες και παρατηρείται μια αυξημένη συχνότητα προσβολής στην τέταρτη με πέμπτη δεκαετία της ζωής .Όσον αφορά την επίπτωση και τον επιπολασμό της νόσου μεταξύ των διαφόρων πληθυσμών , έχει παρατηρηθεί ότι εμφανίζει σημαντική ποικιλία στις διάφορες επιδημιολογικές μελέτες . Τις τελευταίες δεκαετίες υπάρχει μια σχετική πτώση του επιπολασμού της νόσου . Αν και το αίτιο της νόσου παραμένει άγνωστο , θεωρείται ότι στην παθογένεια της εμπλέκονται πολλοί παράγοντες ,όπως γενετικοί ,ορμονικοί και περιβαλλοντικοί .Η ΡΑ είναι συστηματική νόσος και εκδηλώνεται εκτός από τις αρθρικές και με ποικίλες εξωαρθρικές εκδηλώσεις. Έτσι μπορεί να επηρεάσει κάθε όργανο του σώματος και να οδηγήσει σε απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές. Τέτοιες επιπλοκές αποτελούν τα ρευματοειδή οζίδια και η ρευματοειδής αγγειίτιδα, δηλαδή ένας τύπος φλεγμονής των αγγείων, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αθηροσκλήρωση, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια , καρδιακή προσβολή και συχνά θάνατο. Επίσης η προσβολή των μικρών αγγείων του δέρματος οδηγεί σε δερματικά έλκη, έλκη στομάχου και προβλήματα με τα νεύρα που συχνά προκαλούν πόνο, αιμωδίες και αίσθημα νυγμών. Τέλος μπορεί να συμβούν προβλήματα από τους οφθαλμούς και τον αυχένα. Συχνά παρατηρούμε νευρολογικές εκδηλώσεις, αιματολογικές διαταραχές με συνύπαρξη συνδρόμου Felty , προσβολή του ήπατος και των πνευμόνων ,νεφρικές και μυϊκές διαταραχές και όχι σπάνια ευρήματα αμυλοείδωσης.

Πρόσ το παρόν δεν υπάρχουν αξιόπιστοι προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση των ευρημάτων αυτών στην πρόωμη ΡΑ , αν και παρατηρείται κάποια υψηλότερη επίπτωση σε άντρες καπνιστές ,σ αυτούς με σοβαρή αρθρική προσβολή ,υψηλά επίπεδα δεικτών φλεγμονής καθώς και σε άτομα με θετικό ρευματοειδή παράγοντα, αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) και την παρουσία του HLA επιτόπου της ΡΑ . **Οι περισσότερες από αυτές τις εκδηλώσεις σχετίζονται με ενεργό και σοβαρή ΡΑ** .Δυστυχώς , δεν είναι διαθέσιμες ειδικές θεραπείες για τις εξωαρθρικές εκδηλώσεις της ΡΑ, εκτός από τη χρήση των στεροειδών και της κυκλοφωσφαμίδης για την αγγειίτιδα .Η χρήση των βιολογικών παραγόντων έχει συμβάλλει αποφασιστικά στη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου.

Συμπερασματικά : οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις και επιπλοκές της ΡΑ είναι συχνές και γενικά σχετίζονται με τη σοβαρότητα της νόσου . Απαιτείται λοιπόν πρόωμη αναγνώριση και ταχεία αντιμετώπιση .

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα στη σφαίρα της Ωτορινολαρυγγολογίας μπορεί να εκδηλωθεί με ποικίλες διαταραχές . Οι αρθρώσεις σφύρα-άκμονα , άκμονα –αναβολέα, αναβολέα –ωοειδούς θυρίδας προσβάλλονται συχνά στην πορεία του τυμπανοοσταριώδους συστήματος με αποτέλεσμα , την εκδήλωση βαρηκοΐας τύπου αγωγιμότητας .Επίσης είτε με το μηχανισμό της αγγειίτιδας είτε με κάποιο αυτοάνοσο μηχανισμό , έχουμε προσβολή του έσω ωτός και παρουσία διαταραχών από τον πρόσθιο ή οπίσθιο λαβύρινθο , που εκδηλώνονται κλινικά με εμβοές , ίλιγγο ή/και νευροαισθητήριο βαρηκοΐα .

Στο λάρυγγα έχουμε πολύ συχνά προσβολή της κρικοαρυταινοειδούς διάρθρωσης , με αποτέλεσμα υποκινητικότητα αυτής , αγκύλωση και δυσκινησία που οδηγούν κλινικά σε βράγχος φωνής και εύκολη κόπωση κατά τη φώνηση. Σε ιστολογικό επίπεδο παρουσιάζονται διαταραχές στην κρικοαρυταινοειδή διάρθρωση , οι οποίες απαντώνται στο 86% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, αλλά από αυτούς μόνο το 30% θα εκδηλώσουν βράγχος φωνής. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις που η προσβολή μπορεί να είναι τόσο σοβαρή που οδηγεί σε ακινησία των φωνητικών χορδών ,συριγμό και δύσπνοια για την αντιμετώπιση των οποίων απαιτείται τραχειοστομία .Επίσης, αναφέρονται διεθνώς περιπτώσεις ρευματικών οζιδίων στις ανατομικές δομές του λάρυγγα και κυρίως στις γνήσιες φωνητικές χορδές ,που εκδηλώνονται με βράγχος φωνής (12,67) .

Η διάγνωση των ρευματικών οζιδίων του λάρυγγα τίθεται με την video-λαρυγγοσκόπηση , και επιβεβαιώνεται με την ιστολογική εξέταση .

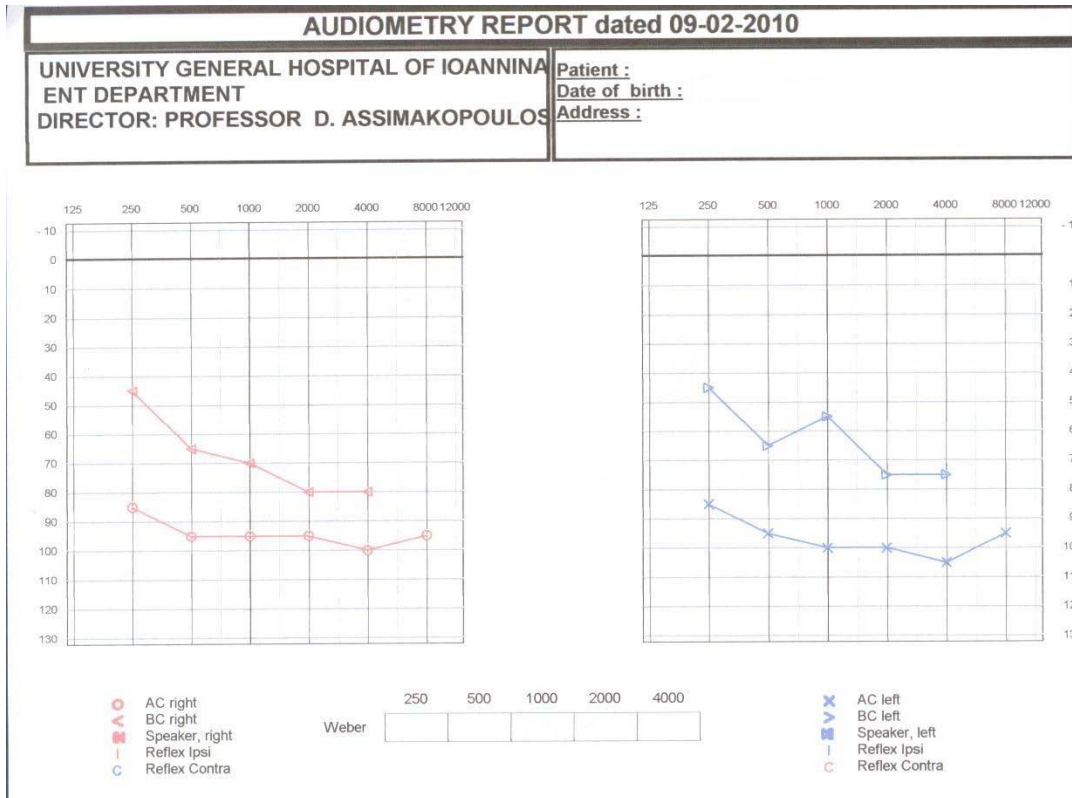
Η αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης μπορεί να επηρεαστεί από τη νόσο ,στα επίπεδα των C1-C2 και C3-C4 σπονδύλων με αποτέλεσμα , το συχνό υπεξάρθρωμα στην "ατλαντοαξονική διάρθρωση" και την αυχεναλγία .Λόγω της συχνής προσβολής της κροταφογοναθικής διάρθρωσης , έχουμε την εκδήλωση φαρυγγικής δυσλειτουργίας και δυσφαγίας , καθώς και το υ συνδρόμου υπνικής άπνοιας . Η συμμετοχή μάλιστα της κροταφογοναθικής μπορεί να είναι σοβαρού βαθμού προκαλώντας σπασμό των μασητήρων μυών και δυσχέρεια στη διάνοιξη του στόματος .

Στην περιοχή της ρινός ,πιθανώς με το μηχανισμό της αγγειίτιδας , η ρευματοειδής αρθρίτιδα μπορεί να προκαλέσει διάτρηση του ρινικού διαφράγματος ,ενώ συχνή είναι η παρουσία ρευματικών οζιδίων και η ξηρότητα του ρινικού βλεννογόνου με «**φαινόμενα υποσμίας**» (19,48) .

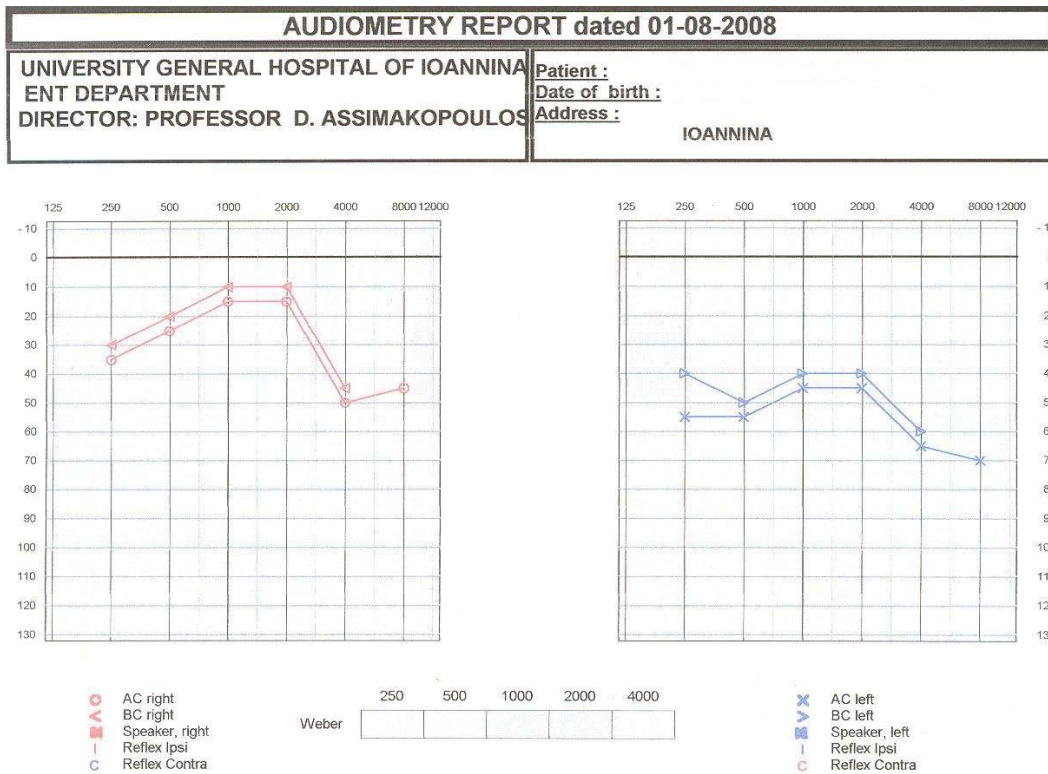
Στο παρελθόν πολλοί ερευνητές όπως ο Moffat και ο Reiter με τους συνεργάτες τους μελέτησαν την επίδραση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας κυρίως στο μέσον ους και στις αρθρώσεις σφύρα-άκμονα , άκμονα –αναβολέα , αναβολέα – ωοειδής θυρίδα , όπως επίσης και στην τυμπανική μεμβράνη αλλά και στους συνδέσμους που επηρεάζουν την κινητικότητα των ακουστικών οσταρίων. Οι περισσότερες από τις παραπάνω μελέτες όπως και αυτή του Ransome και των συνεργατών του καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει επίδραση στο τυμπανοοσταριώδες σύστημα με την εμφάνιση βαρηκοΐας τύπου αγωγιμότητας ,μείωση ή εξαφάνιση των ακουστικών αντανακλαστικών και περιορισμό της ενδοακότητας της τυμπανικής μεμβράνης (compliance) (εικόνα 17- τονικό ακουόγραμμα).

Επίσης σε άλλες έρευνες όπως αυτές των Takatsu και του Brooker παρατηρήθηκε αύξηση της νευροαισθητήριας βαρηκοΐας ιδιαίτερα στις υψηλές συχνότητες (2000-3000-4000-8000Hz) στο υ πάσχο ντες από ρευματοειδή αρθρίτιδα σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό(εικόνα 18–τονικό ακουόγραμμα) .

Στην περιοχή του λάρυγγα οι προηγούμενες μελέτες όπως του kolman ,καθώς επίσης και του Bayar και των συνεργατών τους , δείχνουν σε μεγάλο ποσοστό προσβολή της κρικοαρυταινοειδούς διάρθρωσης με αποτέλεσμα την υποκινητικότητα αυτής που μπορεί να οδηγήσει σε διαλείπων βράγχος φωνής και συχνά σε δυσπνοϊκά φαινόμενα.



(εικόνα 17 - τονικό ακουόγραμμα- βαρηκοΐα αγωγιμότητας σε ασθενή με ΡΑ)
 (Αρχείο Παν/κης ΩΡΛ κλινικής ΠΓΝΙ: Δ/ντης Δ.Ασημακόπουλος)



(εικόνα 18 -τονικό ακουόγραμμα-νευροαισθητήριος βαρηκοΐα σε ασθενή με ΡΑ)
 (Αρχείο Παν/κης ΩΡΛ κλινικής ΠΓΝΙ: Δ/ντης Δ.Ασημακόπουλος)

Κατά τη μελέτη μας επιβεβαιώθηκαν τα στοιχεία που προκύπτουν από την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας. Μεταξύ αυτών φαίνεται ότι στο πεδίο της Ωτορινολαρυγγολογίας η περιοχή που προσβάλλεται πιο συχνά αλλά και πιο σοβαρά, σε ιστολογικό αλλά και σε κλινικό επίπεδο, είναι ο λάρυγγας και συγκεκριμένα η κρικοαρυταινοειδής διάρθρωση. Έτσι στην ανάλυση της μελέτης μας παρατηρήσαμε ότι οι ασθενείς με ΡΑ παρουσιάζουν, σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό, σε αυξημένο ποσοστό, που φτάνει το 35%, βράγχος φωνής το οποίο απεικονίζεται σε κλινικοεργαστηριακό επίπεδο με μια **εμφανή υποκινητικότητα της κρικοαρυταινοειδούς διάρθρωσης κατά τη video-λαρυγγοσκόπηση. Το ενδοσκοπικό αυτό εύρημα είναι της τάξεως του 40%**. Η προσβολή μπορεί να είναι μονόπλευρη ή και συχνά αμφοτερόπλευρη οδηγώντας πολλές φορές σε αποφρακτικά φαινόμενα. Η μη απεικόνιση της υποκινητικότητας του λάρυγγα κατά την ενδοσκόπηση δεν αποκλείει την προσβολή των αρθρώσεων του σε ιστολογικό επίπεδο. Ίσως μελλοντικά σύγχρονες τεχνικές σε αυτόν τον τομέα οδηγήσουν στην πιο πρόωμη ανίχνευση της προσβολής του λάρυγγα.

Επίσης η ανάλυση των στοιχείων του ακουολογικού ελέγχου των ασθενών με ΡΑ και η σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, μας οδήγησε σε χρήσιμα συμπεράσματα. Παρατηρήσαμε ότι υπάρχει μια στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τη βαρηκοΐα αγωγιμότητας ιδιαίτερα στις χαμηλές συχνότητες και μάλιστα με μια **ελαφρά υπεροχή για το δεξί αντί σε σχέση με το αριστερό**. Σ αυτές τις περιπτώσεις η ΡΑ προσβάλλει το τυμπανοοσταριώδες σύστημα αγωγής του ήχου και οδηγεί σε πρωιμότερη δυσκαμψία-αγκύλωση αυτού με αποτέλεσμα εμφάνιση ακουστικού ελλείμματος (gap). Η μη απεικόνιση του ευρήματος αυτού κατά την τυμπανομετρία σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο, οφείλεται πιθανά σε ελαττωμένη ευαισθησία της μεθόδου για την ανίχνευση διαταραχών στο μηχανισμό αγωγής του ηχητικού ερεθίσματος τουλάχιστον στα αρχικά στάδια της νόσου. Η βελτίωση καταγραφής των ακουστικών αντανάκλαστικών στο μέλλον, ίσως βοηθήσει αποτελεσματικά στη πρόωμη ανίχνευση τέτοιου είδους διαταραχών στο μηχανισμό αγωγής του ήχου. Κατά τη μελέτη μας δεν ανεβρεθεί στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τη νευροαισθητήριο βαρηκοΐα για τους πάσχοντες από ρευματοειδή αρθρίτιδα σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό. Ως γνωστό η προσβολή του έσω ωτός κατά τη ΡΑ εντοπίζεται πιο συχνά στον κοχλία, ενώ σπανιότερα οφείλεται σε εκφύλιση των ακουστικών νευρικών ινών και οδηγεί σε νευροαισθητήριο βαρηκοΐα ιδιαίτερα στις υψηλές συχνότητες. Η ρευματοειδής αγγειίτιδα και η προσβολή των έξω τριχωτών κυττάρων με αυτοάνοσο μηχανισμό αποτελούν τους κυριότερους αιτιολογικούς παράγοντες.

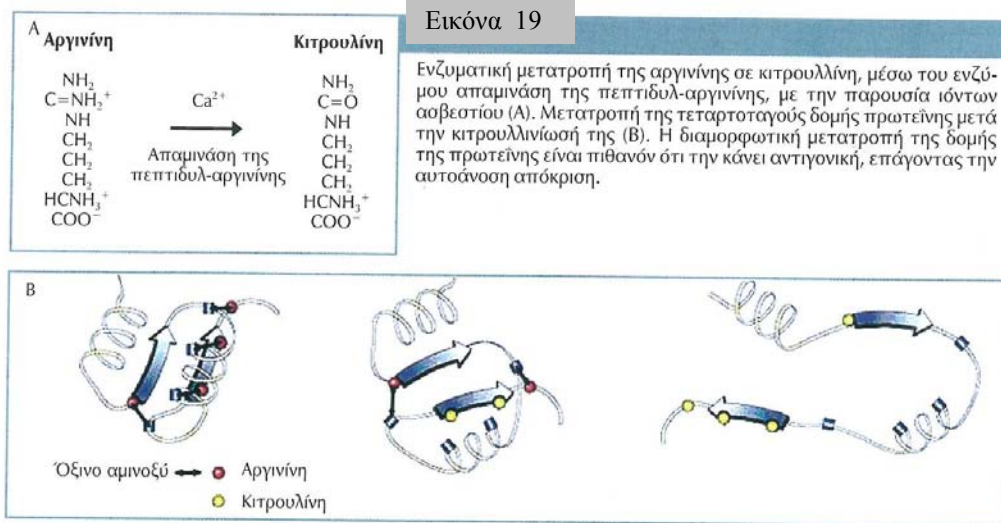
Τα εργαστηριακά ευρήματα ,μαζί με το ιστορικό, τη φυσική εξέταση, την ακτινολογική εικόνα, και την ανάλυση του αρθρικού υγρού, είναι τα τέσσερα βήματα που απαιτούνται για τη διάγνωση ρευματικής νόσου. Ειδικότερα στη ΡΑ, παρά το γεγονός ότι υπάρχουν ειδικά αυτοαντισώματα, η διάγνωσή της τεκμηριώνεται από το ιστορικό του ασθενούς και την κλινική εξέταση. Αντίθετα, στην πρόγνωση και παρακολούθηση της νόσου, ο ρόλος των εργαστηριακών ευρημάτων είναι σημαντικός. Τα εργαστηριακά ευρήματα με σημαντική κλινική αξία στη ΡΑ ταξινομούνται σε τρεις κύριες κατηγορίες που αφορούν: *α) αυτοαντισώματα, η παρουσία των οποίων οφείλεται στην αυτοάνοση αιτιολογία της νόσου, β) πρωτεΐνες οξείας φάσης, προϊόντα της χρόνιας φλεγμονώδους απόκρισης και γ) διαταραχές κοινών αιματολογικών και βιοχημικών εργαστηριακών παραμέτρων, που οφείλονται στην χρονιότητα της νόσου ή/και στη μακροχρόνια χρήση φαρμάκων.*

A) Αυτοαντισώματα

Τα δυο κύρια αυτοαντισώματα που ανιχνεύονται είναι οι ρευματοειδείς παράγοντες και τα αυτοαντισώματα κατά των κιτρουλλινιωμένων πολυπεπτιδίων. Τα αυτοαντισώματα αυτά ανιχνεύονται σε πρώιμα στάδια της νόσου ή μπορεί και να προϋπάρχουν της ενάρξεως αυτής. Οι ρευματοειδείς παράγοντες είναι αυτοαντισώματα που στρέφονται κατά του Fc τμήματος της ανοσοσφαιρίνης IgG. Το τμήμα αυτό του μορίου είναι απαραίτητο για την καθήλωση του συμπληρώματος και την αλληλεπίδραση με τον υποδοχέα Fc των μακροφάγων/μονοκυττάρων και, επομένως για την πρόσληψη και σύνδεση των ανοσοσυμπλεγμάτων. Παρότι είναι το αυτοαντίσωμα που έχει διερευνηθεί περισσότερο, η γένεση του ρευματοειδούς παράγοντα και ο ακριβής του ρόλος στην αιτιοπαθογένεια της ΡΑ δεν έχουν ακόμη αποσαφηνιστεί. Ανιχνεύεται στο 60-80% των ασθενών με ΡΑ, αλλά η ειδικότητά του είναι χαμηλή, καθώς ανιχνεύεται σε υψηλούς τίτλους και σε άλλα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα, όπως και σε μη ρευματικές νόσους. Επίσης ο ρευματοειδής παράγοντας βρίσκεται θετικός σε περίπου 1-3% των νέων υγιών ενηλίκων και το ποσοστό αυτό αυξάνει με την ηλικία. Στη ΡΑ η ειδικότητα της εξέτασης αυξάνεται, όσο ο τίτλος του είναι υψηλότερος. Ο υψηλός τίτλος ρευματοειδούς παράγοντα συσχετίζεται με σοβαρή μορφή ΡΑ, δηλαδή νόσο με πρώιμες ακτινολογικές διαβρώσεις των αρθρώσεων, πιο γρήγορη εξέλιξη, χειρότερη έκβαση και υψηλότερο ποσοστό εξωαρθρικών εκδηλώσεων, όπως ρευματικά οζίδια και αγγειίτιδα.

Ο ρευματοειδής παράγοντας θα πρέπει να εκτιμάται σε συνδυασμό με το ιστορικό και τα συμπτώματα του ασθενούς για τη διάγνωση της ΡΑ, του συνδρόμου Sjögren ή άλλων καταστάσεων. Η οροαρνητικότητα δεν αποκλείει τη διάγνωση της ΡΑ ή του συνδρόμου Sjögren. Θετικό RF μπορεί να έχουμε σε πολλές καταστάσεις όπως στην ενδοκαρδίτιδα, το συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο, τη φυματίωση, τη σύφιλη, τη σαρκοείδωση, σε ιογενείς λοιμώξεις, κακοήθειες, καθώς και σε νοσήματα του ήπατος, των πνευμόνων και των νεφρών. Ο RF δε χρησιμοποιείται για τη διάγνωση ή την παρακολούθηση αυτών των άλλων νοσημάτων.

Τα αυτοαντισώματα κατά των κιτρουλλινιωμένων πρωτεϊνών (anti-CCP) στρέφονται κατά των πρωτεϊνών που περιέχουν το τροποποιημένο αμινοξύ κιτρουλλίνη. Το αμινοξύ αυτό είναι προϊόν το οποίο παράγεται από μετά-μεταφραστική απαμίνωση καταλοίπων αργινίνης στις πρωτεΐνες (εικόνα 19). Τα anti-CCP αντισώματα παράγονται τοπικά στον φλεγμαίνοντα αρθρικό υμένα των ασθενών με ΡΑ, υποδηλώνοντας έμμεσα την παρουσία κιτρουλλινιωμένων πρωτεϊνών στην φλεγμαίνουσα άρθρωση. Η ανίχνευση τους με σύγχρονες εργαστηριακές μεθόδους στον ορό ασθενών, έχει ποσοστό ευαισθησίας για τη ΡΑ 90%, ειδικότητα 98-99% και υποδηλώνει χειρότερη πρόγνωση για τη νόσο. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι τα anti-CCP αντισώματα είναι παρόντα πολύ πρώιμα στον ορό των ασθενών με ΡΑ και, επομένως, μπορούν να συμβάλλουν στην έγκαιρη διάγνωση της ασθένειας. Ειδικότερα και τα δυο αυτά αυτοαντισώματα έχουν ανιχνευθεί στον ορό ασθενών μέχρι και πάνω από 10 χρόνια πριν την έναρξη των αρθρικών συμπτωμάτων σε κάποια άτομα που αργότερα εμφάνισαν ΡΑ, με τα anti-CCP αντισώματα να παρατηρούνται πιο πρώιμα από τον RF σ αυτούς τους ασθενείς. Αυτή η σημαντική παρατήρηση μπορεί να συμβάλει στην καθιέρωση προληπτικού ελέγχου σε άτομα που έχουν υψηλό κίνδυνο να εμφανίσουν ΡΑ, και ενδεχομένως στη λήψη προληπτικής θεραπείας ακόμη και σε προκλινικό στάδιο της νόσου.



(Μουτσόπουλος Χ, Ντούνης Ε. Το Ρευματοειδές πόδι. Επιστημονικές Εκδόσεις Παριζιάνου, Αθήνα 2006)

Επιπλέον, η παρουσία ρευματοειδούς παράγοντα και anti-CCP αντισωμάτων είναι ικανός προγνωστικός δείκτης για την εμφάνιση κλασικής PA σε ασθενείς με πρώιμη αρθρίτιδα, με ευαισθησία 55% και ειδικότητα 97%. Παρόλα αυτά το 35% των ασθενών που είναι οροαρνητικοί για RF, παρουσιάζονται θετικοί για τα anti-CCP αντισώματα. Τέλος τα αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) είναι θετικά στο 20-30% των ασθενών με PA και η ύπαρξή τους σχετίζεται με την παρουσία εξωαρθρικών εκδηλώσεων.

B) Πρωτεΐνες οξείας φάσης

Οι πρωτεΐνες οξείας φάσης παράγονται από τα ηπατοκύτταρα, κατόπιν επαγωγής από προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και ιδιαίτερα της ιντερλευκίνης -6 και ορίζονται από την ιδιότητά τους να αυξάνουν τη συγκέντρωσή τους στο πλάσμα κατά τουλάχιστον 25% στη διάρκεια φλεγμονωδών καταστάσεων. Οι πρωτεΐνες οξείας φάσης περιλαμβάνουν την ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ), τη C -αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), τη σερουλοπλασμίνη, πρωτεΐνες του συμπληρώματος, το ινωδογόνο, την α1-αντιθρυψίνη, τη φερίτινη και τις αποσφαιρίνες. Οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες είναι η ΤΚΕ και η CRP.

Στη PA, οι πρωτεΐνες οξείας φάσης έχουν μικρή αξία στη διάκριση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας από άλλες φλεγμονώδεις και μη αρθροπάθειες, είναι όμως αρκετά χρήσιμες στην παρακολούθηση της ενεργότητας της νόσου. Τα επίπεδα της CRP συνδέονται ακριβέστερα με την κλινική ενεργότητα της νόσου απ' ό,τι η ΤΚΕ η οποία επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες. Κατά την ενεργό φάση της PA, τα επίπεδα της CRP κυμαίνονται συνήθως από 20-60mg/l. Το 10% των ασθενών έχουν φυσιολογικές τιμές, ενώ το 10-20%

των ασθενών έχουν πολύ αυξημένες συγκεντρώσεις, που ξεπερνούν τα 100 mg/l. Άνοδος της ΤΚΕ παρατηρείται στο 90% των ασθενών με ενεργό νόσο. Η μέτρηση των επιπέδων των πρωτεϊνών οξείας φάσης έχει συνδεθεί με την εξέλιξη και την πρόγνωση των ασθενών με ΡΑ.

Γ) Αιματολογικές και βιοχημικές διαταραχές

Η αναιμία στη ΡΑ είναι πολυπαραγοντική. Πρόκειται συνήθως για ορθόχρωμη, ορθοκυτταρική αναιμία χρόνιας νόσου, εκτός αν επιπλέκεται από άλλους παράγοντες, όπως απώλεια αίματος, κακή διατροφή, λοίμωξη, καταστολή του μυελού ή αιμόλυση από φάρμακα. Ο βαθμός της αναιμίας σχετίζεται με την ενεργότητα της νόσου. Η θρομβοπενία επίσης είναι σπάνια στη ΡΑ και αν υπάρχει τότε σχετίζεται με φάρμακα ή συμβαίνει στα πλαίσια του συνδρόμου Felty. Αντίθετα η θρομβοκυττάρωση είναι συχνό εύρημα στην ενεργό αρθρίτιδα και αποτελεί συχνά δείκτη οξείας φάσης. Ο βαθμός της θρομβοκυττάρωσης συσχετίζεται με τον αριθμό των αρθρώσεων με ενεργό υμενίτιδα, όπως και με εξωαρθρικές εκδηλώσεις. Επίσης η ηωσινοφιλία συνδέεται ορισμένες φορές με εξωαρθρικές εκδηλώσεις στη ΡΑ, αυξημένο τίτλο ρευματοειδούς παράγοντα, αυξημένες γ-σφαιρίνες και ελαττωμένο συμπλήρωμα. Τέλος η ενεργός ΡΑ σχετίζεται με αύξηση των ηπατικών ενζύμων και κυρίως της οξαλοξικής τρανσαμινάσης και της αλκαλικής φωσφατάσης. Τα ευρήματα αυτά συμβαδίζουν με την αναιμία, τη θρομβοκυττάρωση και την αυξημένη ΤΚΕ και εφόσον ελεγχθεί η νόσος υποχωρούν. Αρκετά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ΡΑ επηρεάζουν την ηπατική λειτουργία και συχνά είναι δύσκολη η διάκριση μεταξύ εξάρσεως της νόσου και παρενέργειας των φαρμάκων.

Η εκτίμηση της ενεργότητας της ΡΑ γίνεται με το συνδυασμό κλινικών, εργαστηριακών και ακτινολογικών μετρήσεων. Στην κλινική πρακτική χρησιμοποιείται ο δείκτης ενεργότητας της νόσου (Disease Activity Score-DAS). Ο DAS είναι μια κλίμακα που αναπτύχθηκε στην Ευρώπη για την εκτίμηση της σοβαρότητας της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Για τον υπολογισμό του χρησιμοποιείται η μέτρηση του αριθμού των επώδυνων και οιδηματωδών αρθρώσεων (53 και 44 αντίστοιχα), μια εκτίμηση της γενικής κατάστασης των ασθενών (GH) αξιολογούμενη σε μια οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) και η μέτρηση των δεικτών φλεγμονής (CRP και ΤΚΕ). Ο δείκτης DAS-28 είναι ίδιος με τον DAS αλλά χρησιμοποιούνται μόνο 28 αρθρώσεις για τον υπολογισμό του. Δείκτης DAS-28 πάνω από 5,1 δείχνει υψηλή ενεργότητα της νόσου, μεταξύ 5,1 και 3,2 μέτρια ενεργότητα και κάτω από 3,2 χαμηλή. Όταν ο δείκτης είναι κάτω από 2,6 η νόσος είναι σε απόλυτη ύφεση. Ο υπολογισμός του DAS-28, με τέσσερις μεταβλητές, βασίζεται στην παρακάτω μαθηματική σχέση:

$$\text{DAS-28 T+S (4v)} = 0,56 \times \sqrt{28T} + 0,28 \times \sqrt{28S} + 0,70 \times \ln \text{ESR} + 0,014 \times \text{GH}$$

Στη μελέτη μας γίνεται επίσης μια προσπάθεια ανίχνευσης και συσχέτισης των εργαστηριακών ευρημάτων και της επίπτωσης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας στη σφαίρα της Ωτορινολαρυγγολογίας, κυρίως στην περιοχή του λάρυγγα και του ωτός, σε σχέση με τα κλινικά συμπτώματα από τις περιοχές αυτές. Επίσης λαμβάνεται ένα λεπτομερές ιστορικό όπως για πιθανά συνοδά νοσήματα, λήψη φαρμάκων, οροθετικότητα ή μη για RF και άλλα εργαστηριακά ευρήματα καθώς και για τη διάρκεια της νόσου. Η έρευνά μας τελειώνει με μια προσπάθεια στατιστικής συσχέτισης των εξωαρθρικών εκδηλώσεων της ΡΑ με το είδος και τη διάρκεια της φαρμακοθεραπείας, όπως και με κάποιες εργαστηριακές παραμέτρους.

Κατά την ανάλυση λοιπόν των αποτελεσμάτων μας οδηγηθήκαμε σε κάποια χρήσιμα συμπεράσματα όσον αφορά τη συσχέτιση εργαστηριακών παραμέτρων ασθενών με PA, με κλινικά συμπτώματα από τη σφαίρα της Ωτορινολαρυγγολογίας. Ως γνωστό οι ασθενείς με PA που είναι οροθετικοί για τον ρευματοειδή παράγοντα εκδηλώνουν πιο σοβαρή μορφή της νόσου, καθώς και αυξημένη συχνότητα εξωαρθρικών εκδηλώσεων. Έτσι και εμείς στη μελέτη μας διαπιστώσαμε ότι οι οροθετικοί ασθενείς εμφανίζουν σε αυξημένη συχνότητα βράγχος φωνής και εμβοές ώτων. Το βράγχος φωνής σχετίζεται με πιο σοβαρή προσβολή της κρικοαρυταινοειδούς διάρθρωσης που είναι υπεύθυνη για την ομαλή φώνηση, καθώς επίσης και με την πιο συχνή εμφάνιση των ρευματικών οζιδίων του λάρυγγα, που εντοπίζονται στο ελεύθερο χείλος των φωνητικών χορδών αλλά και στην υοθυρεοειδή μεμβράνη. Από την άλλη μεριά οι εμβοές παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση σε οροθετικούς ασθενείς, πιθανόν λόγω της πιο σοβαρής αγγειίτιδας των μικρών αγγείων το υ έσω ωτό ς σ αυτά τα άτομα, αλλά και λόγω της πιο έντονης προσβολής των αρθρώσεων σφύρας –άκμονα, άκμονα –αναβολέα και αναβολέα-ωοειδούς θυρίδας. Οι παρατηρήσεις αυτές, αν και αναμενόμενες, δεν έχουν μελετηθεί μέχρι τώρα στη διεθνή βιβλιογραφία με ξεχωριστές έρευνες.

Επίσης κατά τη μελέτη μας παρατηρήσαμε ότι ασθενείς με PA και δείκτη ενεργότητας (DAS-28) πάνω από 3, είχαν σε κλινικό επίπεδο στατιστικά σημαντική αυξημένη συχνότητα συμπτωμάτων από τη σφαίρα της Ωτορινολαρυγγολογίας και συγκεκριμένα βράγχος φωνής, ίλιγγο και ξηροστομία. Ως γνωστό τα άτομα με DAS-28>3 παρουσιάζουν μέτρια ως σοβαρή ενεργότητα της νόσου. Ο λάρυγγας προσβάλλεται σε ασθενείς με σοβαρή PA με τους μηχανισμούς που προανέφερα και έτσι προκαλείται βράγχος φωνής. Επιπλέον η εκδήλωση του ίλιγγου σχετίζεται με τη σοβαρή μορφή αγγειίτιδας του λαβυρίνθου που συνοδεύει τα άτομα με ενεργό και προχωρημένη PA, καθώς επίσης και με τη συχνή εκδήλωση θρομβοκυττάρωσης που προκαλεί διαταραχές στη μικροκυκλοφορία του έσω ωτός. Είναι γνωστή επίσης με βάση και την παθογένεια της PA, η προσβολή του ωτός και με αυτοάνοσο μηχανισμό. Σε αρκετές περιπτώσεις ακόμη ο ίλιγος μπορεί να αποτελεί παρενέργεια της χρόνιας χρήσης φαρμάκων σε ασθενείς με σοβαρή μορφή PA. Τέλος η εκδήλωση της ξηροστομίας είναι συνέπεια της χρόνιας διήθησης των μείζονων και ελάσσονων σιελογόνων αδένων από λεμφοκύτταρα, που παρατηρείται σε ασθενείς με σοβαρή και ενεργό PA, καθώς επίσης και των αλλοιώσεων της χρόνιας αγγειίτιδας. Συχνά συνοδεύεται με προσβολή των δακρυϊκών αδένων και εκδήλωση ξηράς κερατοεπιπεφυκίτιδας(sicca). Στην μέχρι τώρα ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας δεν έχουν γίνει μελέτες που να συσχετίζουν τις Ωτορινολαρυγγολογικές εκδηλώσεις της ρευματοειδούς αρθρίτιδας με το δείκτη ενεργότητας DAS-28 και ως εκ τούτου η ερευνά μας μπορεί να αποτελέσει αφορμή για επιπλέον διερεύνηση τέτοιων συσχετίσεων.

Επιπλέον ως γνωστό οι κυριότερες από τις πρωτεΐνες οξείας φάσης, δηλαδή η TKE και η CRP ανεβαίνουν σε περιόδους εξάρσεως της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και υποχωρούν με τη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου. Τα υψηλά επίπεδά τους κατά την έναρξη της PA συνήθως δείχνουν πιο επιθετική νόσο και ενδεχομένως χειρότερη πρόγνωση. Η διακύμανση τους κατά την πορεία της νόσου συχνά μπορεί να συσχετίζεται και με τις συνοδές λοιμώξεις σε ασθενείς με PA λόγω των παρενεργειών της χρόνιας χρήσης φαρμάκων. Κατά τη μελέτη μας θεωρήσαμε στη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων θετικές CRP>8 mg/l και TKE>30. Παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση της ξηροστομίας ασθενών με PA και της TKE>30 πιθανώς λόγω της αυξημένης διήθησης των σιελογόνων αδένων από κύτταρα χρόνιας φλεγμονής αλλά και των αλλοιώσεων μικροαγγειοπάθειας που συνοδεύουν την ενεργό PA. Η περαιτέρω ανάλυση στο μέλλον των σιελογόνων αδένων ασθενών με PA σε ιστολογικό πλέον επίπεδο, μπορεί να βοηθήσει στη λεπτομερή ανίχνευση και άλλων αιτιών της ξηροστομίας. Τέλος η

συσχέτιση Ωτορινολαρυγγολογικών εκδηλώσεων ασθενών με PA και με άλλες πρωτεΐνες οξείας φάσης χρησιμοποιώντας μεγαλύτερο δείγμα ατόμων, μπορεί να αποτελέσει αντικείμενο μελλοντικών ερευνών στον τομέα αυτό.

Τέλος δεν παρατηρήσαμε κατά τη μελέτη μας κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση εκδηλώσεων από τη σφαίρα της Ωτορινολαρυγγολογίας σε ασθενείς με PA, σε σχέση με το είδος καθώς και τη διάρκεια θεραπείας για τη νόσο αυτή. Σε πολλές περιπτώσεις μάλιστα είναι πιθανό πολλά συμπτώματα αλλά και κλινικά ευρήματα ασθενών με PA να αποτελούν παρενέργειες της χρόνιας χρήσης φαρμάκων και έτσι απαιτείται υψηλότερο δείγμα ατόμων για την ανίχνευση στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων.

Α)Ούς

Κάνοντας μια ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας θα δούμε ότι πρώτος ο Magaro και οι συνεργάτες του το 1990 μελέτησαν 20 ασθενείς με PA. Παρατηρήθηκε νευροαισθητήριο βαρηκοΐα στο 55% αυτών. Το 2001 ο Raut και οι συνεργάτες του μελέτησαν 35 ασθενείς με PA και ίδιο δείγμα υγιών μαρτύρων. Διαπιστώθηκε νευροαισθητήριο βαρηκοΐα ιδιαίτερα στις υψηλές συχνότητες στο 60% των ασθενών με PA και 34,29% στην ομάδα ελέγχου. Βρέθηκε επίσης βαρηκοΐα αγωγιμότητας στα 250-500-1000 και 2000 Hz και στα δυο αυτιά στους ασθενείς με PA σε ποσοστό 17,14%, ενώ μόνο στο 5,71% στην ομάδα ελέγχου. Το 2002 Ozcan και οι συνεργάτες του μελέτησαν 37 ασθενείς με PA και δείγμα 35 υγιών μαρτύρων. Από τους ασθενείς το 35,1% είχε νευροαισθητήριο βαρηκοΐα, το 24,3% βαρηκοΐα αγωγιμότητας και το 10,8% μεικτού τύπου. Παθολογικά τυμπανογράμματα ευρέθηκαν στο 37,8% στους ασθενείς με PA και μόνο στο 17,1% στην ομάδα ελέγχου. Το 2004 ο Ozturk και οι συνεργάτες του μελέτησαν 74 ασθενείς με PA και 45 μάρτυρες. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πλήρη ακουολογικό έλεγχο με ομιλητική ακουομετρία, τυμπανομετρία, ακουστικά αντανakλαστικά, και ακουομετρικό έλεγχο υψηλών συχνοτήτων. Παρατηρήθηκε πτώση της ακοής αρχίζοντας από τις υψηλές συχνότητες των 10.000 Hz, ενώ όσο αυξανόταν η διάρκεια της νόσου στους ασθενείς (πάνω από 6-10έτη) παρατηρήθηκε πτώση ακοής που άρχιζε από τα 4000 Hz, και επεκτείνονταν προς τις χαμηλές συχνότητες. Στη συνέχεια το 2005 ο Takatsu και οι συνεργάτες του προσπάθησαν να μελετήσουν το βαθμό βαρηκοΐας των ασθενών με PA σε σχέση με διάφορα κλινικά στοιχεία και μεσολαβητές φλεγμονής. Παρατήρησαν νευροαισθητήριο βαρηκοΐα σε μεγαλύτερη συχνότητα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (36,1% έναντι 13,9%). Επίσης υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη βαρηκοΐα αγωγιμότητας στη συχνότητα των 2000 Hz μεταξύ των ατόμων με PA και των υγιών μαρτύρων. *Ακόμη η παρουσία νευροαισθητηρίου βαρηκοΐας σχετιζόταν με την τιμή της TKE των ασθενών καθώς και τα επίπεδα στο πλάσμα μεταλλοπρωτεϊνών-3 και IL-6.* Στα αποτελέσματα της έρευνας αυτής δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τη βαρηκοΐα αγωγιμότητας, ενώ αντίθετα ευρέθη σε αυξημένο ποσοστό στους ασθενείς με PA τυμπανόγραμμα τύπου As. Το 2006 ο Halligan και οι συνεργάτες τους μελέτησαν 29 ασθενείς με PA διάρκειας πάνω από 5 έτη συγκριτικά με ένα δείγμα 30 μαρτύρων. Το 59% του δείγματος των ασθενών με PA είχε βαρηκοΐα τουλάχιστον σε μια συχνότητα, ενώ αντίθετα στους μάρτυρες το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 14%. Τα ευρήματα από την τυμπανομετρία και τις ωτοακουστικές εκπομπές ήταν παρόμοια και στις δυο ομάδες.

B) Λάρυγγας

Στο παρελθόν έχουν γίνει πολλές μελέτες όσον αφορά τη προσβολή από τη ΡΑ της κρικοαρυταινοειδούς διάρθρωσης. Η πρώτη αναφορά όσον αφορά την προσβολή του λάρυγγα από τη ΡΑ έγινε το 1880 από τους Morell και Mackenzie οι οποίοι ανέφεραν περιπτώσεις ακινησίας των φωνητικών χορδών σε ασθενείς με ΡΑ. Στη συνέχεια ο Montgomery το 1955 μελέτησε μεγαλύτερη ομάδα ασθενών με ΡΑ όπου παρατήρησε αρθρίτιδα της κρικοαρυταινοειδούς διάρθρωσης. Το 2003 Bayar και οι συνεργάτες του μελέτησαν 15 ασθενείς με ΡΑ. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ενδοσκόπηση του λάρυγγα καθώς και σε αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας. Συμπτώματα υποδηλωτικά προσβολής της κρικοαρυταινοειδούς διάρθρωσης παρατηρήθηκαν στο 66,6% των ασθενών με ΡΑ. Σε ποσοστό 13,3% υπήρχαν ευρήματα κατά την λαρυγγοσκόπηση και στην αξονική στο 80% των ασθενών.

Κατά τη δική μας μελέτη εξετάστηκαν 82 ασθενείς (11 άνδρες και 71 γυναίκες), ηλικίας 30-86 ετών , οι οποίοι πληρούσαν τουλάχιστον 4 από τα κριτήρια της Αμερικάνικης Ρευματολογικής Εταιρίας για τη διάγνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Υποβλήθηκαν σε πλήρη έλεγχο σε διάστημα 2 ετών (2005-2007), όσον αφορά τις κλινικές εκδηλώσεις τους από τη σφαίρα της Ωτορινολαρυγγολογίας και τα αντικειμενικά ευρήματα των ακουσολογικών εξετάσεων. Η ομάδα ελέγχου περιλάμβανε 51 ασθενείς (μάρτυρες), οι οποίοι είχαν εξεταστεί στα Εξωτερικά Ιατρεία της Πανεπιστημιακής Ρευματολογικής κλινικής Ιωαννίνων και στα Τακτικά Ιατρεία της Πανεπιστημιακής Ωτορινολαρυγγολογικής κλινικής του ίδιου Νοσοκομείου.

Συγκεκριμένα καταγράφηκαν τα συμπτώματα των ασθενών (ξηροστομία ,ξηρότητα ρινός ,βράγχος φωνής ,βαρηκοΐα ,ίλιγγος ,εμβοές ,αυχεναλγία) και όλοι υποβλήθηκαν σε ωτοσκόπηση/ωτομικροσκόπηση , πλήρη ακουσολογικό έλεγχο , ακουόγραμμα ,τυμπανόγραμμα ,ωτοακουστικές εκπομπές ,θερμό-ψυχρό διακλυσμό οπισθίου λαβυρίνθου και προκλητά ακουστικά δυναμικά ακουστικού νεύρου - εγκεφαλικού στελέχους. Συγχρόνως μελετήθηκε ο λάρυγγας με έμμεση λαρυγγοσκόπηση και νιδο-λαρυγγοσκόπηση για την ανίχνευση ευρημάτων όπως υποκινητικότητα ή ακινησία της κρικοαρυταινοειδούς διάρθρωσης , την παρουσία ρευματικών οζιδίων στις γνήσιες φωνητικές χορδές ή την ύπαρξη εκδηλώσεων αμυλοειδώσεως γλωττιδικά ή υπογλωττιδικά . Συνεκτιμήθηκαν συνοδά νοσήματα όπως σακχαρώδης διαβήτης ,αρτηριακή υπέρταση ,θυρεοειδοπάθειες ,καρδιολογικά προβλήματα ,οστεοπόρωση ,δυσλιπιδαιμίες ,γαστρικές διαταραχές καθώς και η συνολική χρονική διάρκεια λήψης θεραπείας για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (1,5 μήνες –35 έτη) .**Ελήφθη επίσης υπ' όψιν το ιστορικό φαρμάκων που έλαβαν οι ασθενείς για την αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (π.χ.κορτιζόνη ,μεθοτρεξάτη ,D-πενικιλλαμίνη) .**

Στη συνέχεια έγινε επιπλέον μελέτη των ασθενών με ΡΑ .Συγκεκριμένα αφού καταγράψαν όλες οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις ,έγινε μια προσπάθεια συσχέτισης αυτών με παραμέτρους όπως ο RF ,η CRP ,η TKE, τα anti-CCP και ο δείκτης ενεργότητας της νόσου DAS-28 ,καθώς και με το είδος αλλά και με τη διάρκεια λήψης φαρμάκων.

Ασθενείς με ιστορικό ωτοτοξικότητας από φάρμακα , λοιμώξεων στην περιοχή των μηνίγγων ,γνωστά ωτονευρολογικά νοσήματα (οξεία απώλεια ακοής ,νόσος του Meniere ,ακουστικό νευρίνωμα ,μυοπάθειες ,εκκριτική ωτίτιδα ή αλλοιώσεις στον επιφάρυγγα) , με κακώσεις στην αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης και στον εγκέφαλο από εργατικά ή τροχαία ατυχήματα ή κακώσεις στους χόνδρους του λάρυγγα ,αποκλείστηκαν από τη μελέτη μας .Επίσης εξαιρέθηκαν άτομα με ιστορικό χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας και βρογχικού άσθματος .

Με βάση τα δικά μας αποτελέσματα βράγχος φωνής εμφάνισε το 35% των ασθενών με PA και αντίθετα μόνο το 10% από τους μάρτυρες. Αυτό το αποτέλεσμα ήταν στατιστικά σημαντικό($p=0,001$). Επίσης σε απόλυτη συμφωνία με το προηγούμενο εύρημα, κατά τη video-ενδοσκόπηση του λάρυγγα παρατηρήθηκε υποκινητικότητα κρικοαρυταινοειδούς διάρθρωσης στους ασθενείς με PA σε ποσοστό 40%, σε αντίθεση με τα υγιή άτομα που είχαν υποκινητικότητα κρικοαρυταινοειδούς διάρθρωσης σε ποσοστό μόνο 4%. Και αυτή η παρατήρηση ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0,001$). Ακόμη οι πάσχοντες από PA είχαν ξηροστομία σε ποσοστό 43%, ενώ οι μάρτυρες μόνο στο 22% ($p=0,013$).

Κατά τον λεπτομερή ακουολογικό έλεγχο των ασθενών της μελέτης μας διαπιστώθηκε βαρηκοΐα αγωγιμότητας στο αριστερό αυτί, με ακουστικό έλλειμμα «gap/χάσμα» (διαφορά αέρινης –οστέινης αγωγής) πάνω από 10dB στις χαμηλές συχνότητες των 250,500Hz σε αυξημένο ποσοστό στους πάσχοντες από ότι στον υγιή πληθυσμό, αποτέλεσμα που ήταν στατιστικά σημαντικό (250 Hz- $p=0,032$, 500Hz- $p=0,036$)

Ακόμη υπήρξε βαρηκοΐα αγωγιμότητας στο δεξί αυτί, με ακουστικό έλλειμμα «gap/χάσμα» πάνω από 10dB στις χαμηλές συχνότητες των 250,500,1000Hz σε αυξημένο ποσοστό στους πάσχοντες από ότι στον υγιή πληθυσμό. Και αυτό το αποτέλεσμα είχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση (250 Hz- $p=0,001$, 500Hz- $p=0,032$, 1000Hz- $p=0,001$). **Η παρατήρηση της υψηλότερης επίπτωσης της βαρηκοΐας αγωγιμότητας στους ασθενείς με PA στο δεξί αυτί σε σχέση με το αριστερό αποτελεί εύρημα που δεν αναφέρεται στη διεθνή βιβλιογραφία.**

Αντίθετα κατά την ερευνά μας και τη στατιστική ανάλυση σύμφωνα με το t-test δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τη νευροαισθητήριο βαρηκοΐα μεταξύ των πασχόντων από PA και των υγιών μαρτύρων ($p>0,05$). Το αποτέλεσμα αυτό συμφωνεί με το ότι, όπως προαναφέρθηκε, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά και για το κλινικό σύμπτωμα της βαρηκοΐας, μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης μας ($p=0,422$).

Η περαιτέρω ανάλυση των ασθενών με PA έγινε με Spearman test, το Logistic και το Linear Regression test. Το Spearman test έδειξε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση στους ασθενείς που είναι οροθετικοί για τον RF και του βράγχους φωνής ($p=0,048$). Το ίδιο προέκυψε και για τους ασθενείς με PA που έχουν DAS-28>3 ($p=0,016$). Επίσης υπήρξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση στους ασθενείς που είναι οροθετικοί για τον RF και του συμπτώματος των εμβόων ($p=0,030$). Ακόμη παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του συμπτώματος της ξηροστομίας και της ΤΚΕ>30 ($p=0,010$) καθώς και του δείκτη DAS-28>3($p=0,032$). Αντίθετα δεν προέκυψε καμιά στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($p>0,05$) σε καμιά από τις εργαστηριακές παραμέτρους των ασθενών με PA και των λοιπών κλινικών συμπτωμάτων (βαρηκοΐα, ίλιγγος, ξηρότητα ρινός), καθώς και του ευρήματος της υποκινητικότητας των αρυταινοειδών.

Το Logistic και το Linear Regression test έδειξαν ότι υπάρχει ισχυρή στατιστικά σημαντική συσχέτιση($p<0,0001$), μεταξύ του συμπτώματος του ίλιγγου και του δείκτη DAS-28>3. Ακόμη φάνηκε ότι οι οροθετικοί για τον RF ασθενείς παρουσιάζουν σε αυξημένο ποσοστό βράγχος φωνής ($p=0,05$), καθώς και εμβοές ώτων ($p=0,044$). Αντίθετα το είδος καθώς και η διάρκεια θεραπείας για τη PA δεν εμφανίζονται να έχουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με εκδηλώσεις από τη σφαίρα της Ωτορινολαρυγγολογίας. Σ αυτόν τον τομέα ίσως απαιτούνται περαιτέρω μελέτες με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών, διότι στη δική μας μελέτη η κάθε ξεχωριστή, για τα ανάλογα φάρμακα ομάδα, είχε μικρό δείγμα ατόμων πράγμα που την καθιστά περιορισμένης αξιοπιστίας. **Κατά την έρευνά μας της διεθνούς βιβλιογραφίας στο διαδίκτυο δεν βρήκαμε παρόμοια μελέτη με τέτοια αποτελέσματα, αποτελέσματα που «βαφτίζουν» την μελέτη μας**

πρωτότυπη με “δυναμικό βεληνεκές “ στοχεύοντας την ενίσχυση της γνώσης συμβάλλοντας έτσι στην πρόοδο της επιστήμης.

Συμπερασματικά διαπιστώνουμε ότι η PA αποτελεί ένα σοβαρό ρευματολογικό νόσημα που προσβάλλει ένα ικανό τμήμα του γενικού πληθυσμού, οδηγώντας συχνά σε προβλήματα κινητικότητας των ατόμων, ψυχολογική επιβάρυνση αλλά και σε περιορισμό της ικανότητάς τους για εργασία. Λόγω των πολλαπλών εξωαρθρικών της εκδηλώσεων, οι ασθενείς θα πρέπει να ελεγχθούν διεξοδικά, διότι πολλές από αυτές μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρή αναπηρία ή ακόμη και σε θάνατο. Στη σφαίρα της Ωτορινολαρυγγολογίας οι εκδηλώσεις είναι αρκετές και σε πολλά σημεία έχουν μελετηθεί κατά το παρελθόν και έχουμε οδηγηθεί σε χρήσιμα συμπεράσματα. *Κατά τη παρούσα μελέτη έγινε μια προσπάθεια να εντοπίσουμε και να μελετήσουμε τις εκδηλώσεις αυτές χρησιμοποιώντας ένα ικανό δείγμα ατόμων με PA αλλά και υγιών μαρτύρων. Η συσχέτιση με εργαστηριακές παραμέτρους αποτέλεσε το επόμενο βήμα της μελέτης μας.* Σ αυτό το σημείο είχαμε κάποιες χρήσιμες παρατηρήσεις, αλλά ίσως η ανάλυση ενός μεγαλύτερου δείγματος ασθενών με PA να μπορέσει στο μέλλον να μας δώσει περισσότερα συμπεράσματα όσον αφορά τη συσχέτιση εργαστηριακών παραμέτρων αλλά και του είδους καθώς και της διάρκειας της φαρμακοθεραπείας ατόμων με PA, σε σχέση με κλινικές εκδηλώσεις αλλά και με κλινικό-εργαστηριακά ευρήματα στο πεδίο της Ωτορινολαρυγγολογίας.

Συμπεράσματα

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) αποτελεί ένα χρόνια , αυτοάνοσο φλεγμονώδες νόσημα πολυπαραγοντικής αιτιολογίας , που προσβάλλει τις αρθρώσεις , ενώ εμφανίζει και ποικίλλες εξωαρθρικές εκδηλώσεις.

Στη σφαίρα της Ωτορινολαρυγγολογίας η νόσος της ρευματοειδής αρθρίτιδας εκδηλώνεται με τις παρακάτω διαταραχές :

1. Συχνή προσβολή του λάρυγγα και του ωτός, ενώ πιο σπάνιες είναι οι εκδηλώσεις από το στοματοφάρυγγα ,τη μύτη , τον αυχένα και τη κροταφογοναθική διάρθρωση .
2. Η αρθρίτιδα της κρικοαρτυρινοειδούς διάρθρωσης και τα ρευματικά οζίδια αποτελούν τις κυριότερες λαρυγγικές εκδηλώσεις της ΡΑ .
3. Στη μελέτη μας επιβεβαιώνεται η πρόωμη προσβολή της κρικοαρτυρινοειδούς διάρθρωσης από τη νόσο της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, με την εμφάνιση υποκινητικότητας και με προέχων σύμπτωμα το βράγχος φωνής .
4. Σε κάθε ασθενή με ρευματοειδή αρθρίτιδα που εμφανίζει "σημεία απόφραξης" του ανώτερου αεραγωγού , πρέπει να υποπευδόμεστε και να διερευνάται (video-λαρυγγοσκοπικά) η προσβολή της κρικοαρτυρινοειδούς διάρθρωσης του λάρυγγα .
5. Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα εμφάνισαν σε αυξημένο ποσοστό ξηροστομία , πιθανώς λόγω προσβολής των σιελογόνων αδένων με αυτοάνοσο μηχανισμό.
6. Από τα ότα είναι εμφανής στους πάσχοντες η ύπαρξη βαρηκοΐας αγωγιμότητας ,ιδιαίτερα στις χαμηλές συχνότητες ,πιθανώς λόγω δυσκινησίας των αρθρώσεων μεταξύ των ακουστικών οσταρίων , εξαιτίας της προσβολής από τη νόσο αλλά και με άλλους αδιευκρίνιστους μηχανισμούς .
7. Παρατηρήσαμε υψηλότερη επίπτωση βαρηκοΐας αγωγιμότητας στο δεξί αντί συγκριτικά με το αριστερό και κυρίως πιο συχνά στις γυναίκες . Η μη αντικειμενική απεικόνιση των ευρημάτων αυτών με την τυμπανομετρία , οφείλεται στη πρόωμη προσβολή των διαρθρώσεων αυτών από τη νόσο , που δεν μπορεί να ανιχνευθεί με τις τρέχουσες εργαστηριακές μεθόδους .
8. Κατά τη μελέτη μας δεν παρατηρήθηκε επίσης στατιστικά σημαντική διαφορά στο βαθμό της νευροαισθητήριας βαρηκοΐας και γενικά στην προσβολή του έσω ωτός στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα .
και
9. Απομένει ίσως μελλοντικά , η ανακάλυψη νέων εργαστηριακών μεθόδων που θα μας βοηθήσουν στο παραπάνω κλινικό εύρημα .

Η περαιτέρω ανάλυση των ασθενών με ΡΑ,όσον αφορά τη συσχέτιση των εξωαρθρικών εκδηλώσεων με τις εργαστηριακές παραμέτρους και τη φαρμακευτική αγωγή οδήγησε στα παρακάτω συμπεράσματα:

- 1) Ασθενείς με θετικό RF παρουσιάζουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν βράγχος φωνής καθώς επίσης και εμβοές ότων

2) Ακόμη άτομα με δείκτη ενεργότητας της νόσου DAS-28 >3 , εκδηλώνουν σε μεγαλύτερη συχνότητα βράγχος φωνής, ίλιγγο και ξηροστομία και

3) Τέλος το σύμπτωμα της ξηροστομίας εμφανίζεται σε μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς με υψηλή ΤΚΕ (ΤΚΕ >30).

ΠΕΡΙΛΗΨΗ**ΩΤΟΡΙΝΟΛΑΡΥΓΓΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ****ΥΠΟ****Σταύρου ΝΤΟΥΜΑΖΙΟΥ****Ωτορινολαρυγγολόγου**

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μια χρόνια ,συστηματική ,φλεγμονώδης και αυτοάνοση νόσος ,άγνωστης αιτιολογίας ,η οποία προσβάλλει περίπου το 1% του πληθυσμού των ενηλίκων .Κύριο όργανο στόχο της νόσου είναι ο αρθρικός υμένας των διαρθρώσεων .Η χρονίζουσα φλεγμονή οδηγεί σε διάβρωση του αρθρικού χόνδρου και του γειτονικού υποχόνδριου οστού με αποτέλεσμα τη σταδιακή καταστροφή της άρθρωσης και τη λειτουργική ανικανότητα των ασθενών . Αν και το αίτιο της νόσου παραμένει αδιευκρίνιστο ,θεωρείται ότι είναι το αποτέλεσμα συνδυασμένης επίδρασης πολλών παραγόντων όπως ,γενετικών ,ορμονικών και περιβαλλοντικών .*Η προοδευτική καταστροφή των αρθρώσεων , η παράλληλη εμφάνιση εξωαρθρικών εκδηλώσεων και οι διάφορες παρενέργειες της θεραπευτικής αγωγής ,οδηγούν σε αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα των ασθενών με ΡΑ .* Ανάμεσα στις διάφορες εξωαρθρικές εκδηλώσεις περιλαμβάνονται η παρουσία ρευματικών οζιδίων ,η αγγειίτιδα ,η προσβολή των πνευμόνων ,της καρδιάς ,των οφθαλμών καθώς και αιματολογικές διαταραχές με συνύπαρξη συνδρόμου Felty. Συχνά παρατηρούμε νευρολογικές εκδηλώσεις ,προσβολή του ήπατος και του γαστρεντερικού συστήματος ,νεφρικές και μυϊκές διαταραχές και όχι σπάνια ευρήματα αμυλοείδωσης .

Στην Ωτορινολαρυγγολογία η ρευματοειδής αρθρίτιδα μπορεί να εκδηλωθεί με διαταραχές όπως , είτε με προσβολή του λάρυγγα και συγκεκριμένα της κρικοαρταίνοειδούς διάρθρωσης ,είτε του ωτός στο επίπεδο των αρθρώσεων σφύρας-άκμονα ή άκμονα-αναβολέα ή αναβολέα –ωσειδούς θυρίδας , καθώς και στην περιοχή του έσω ωτός με αυτοάνοσο μηχανισμό. Σε σπανιότερες περιπτώσεις περιγράφονται ευρήματα από τη μύτη , το στοματοφάρυγγα – κροταφο γναθική άρθρωση και την αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης .

Αντικείμενο της μελέτης : Στη μελέτη μας γίνεται λοιπόν μια προσπάθεια στατιστικής ανάλυσης των υποκειμενικών και αντικειμενικών ευρημάτων ασθενών με ΡΑ , όσον αφορά τις ωτο-ρινο-λαρυγγολογικές εκδηλώσεις δηλαδή , συνολικά τα συμπτώματα και τα ευρήματα από το αυτί , το λάρυγγα, τον στοματοφάρυγγα , τη μύτη και τον τράχηλο, καθώς και η σύγκριση με την ομάδα ελέγχου .Ακολουθεί μια προσπάθεια συσχέτισης των ευρημάτων των ασθενών με ΡΑ με εργαστηριακές παραμέτρους και με τη λήψη φαρμάκων.

Υλικό με μέθοδοι : Η μελέτη μας έλαβε χώρα στα εργαστήρια των εξωτερικών ιατρείων την Πανεπιστημιακής Ωτορινολαρυγγολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων .Οι ασθενείς με ΡΑ παρακολουθώνταν στα εξωτερικά ιατρεία της Ρευματολογικής Κλινικής και η ομάδα ελέγχου περιλάμβανε άτομα με οστεοαρθρίτιδα καθώς και αρκετούς που εξετάστηκαν στα εξωτερικά ιατρεία της Ωτορινολαρυγγολογικής Κλινικής και δεν είχαν ιστορικό αυτοάνοσου ρευματολογικού νοσήματος .

Κατά την έρευνά μας μελετήθηκαν 82 ασθενείς (11 άνδρες και 71 γυναίκες) , ηλικίας από 30- 86 ετών , που πληρούσαν τουλάχιστον 4 από τα κριτήρια της Αμερικάνικης ρευματολογικής εταιρίας για τη διάγνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας .

Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε διάστημα 2 ετών περίπου (2005-2007) σε πλήρη κλινικο-εργαστηριακό έλεγχο, όσον αφορά τις κλινικές εκδηλώσεις το υ από τη σφαίρα της ωτορινολαρυγγολογίας και τα ευρήματα του εργαστηριακού – ακουολογικού ελέγχου .

Συγκεκριμένα καταγράφηκαν τα συμπτώματα των ασθενών (ξηροστομία ,ξηρότητα ρινός ,βράγχος φωνής ,βαρηκοΐα ,ίλιγγος ,εμβοές ,αυχεναλγία) , ενώ όλοι υποβλήθηκαν σε έναν πλήρη κλινικό –εργαστηριακό έλεγχο , με ωτοσκόπηση ή ωτομικροσκόπηση , ακουολογικό έλεγχο - ακουόγραμμα ,τυμπανόγραμμα , ακουστικά αντανάκλαστικά , ,ωτοακουστικές εκπομπές ,θερμό-ψυχρό διακλυσμό οπισθίου λαβυρίνθου και προκλητά ακουστικά δυναμικά ακουστικού νεύρου - εγκεφαλικού στελέχους .Συγχρόνως μελετήθηκε ο λάρυγγας με έμμεση λαρυγγοσκόπηση και "video-λαρυγγοσκόπηση" για την ανίχνευση ευρημάτων όπως υποκινητικότητα ή ακινησία της κρικοαρταινοειδούς διάρθρωσης, την παρουσία ρευματικών οζιδίων στις γνήσιες φωνητικές χορδές ή την παρουσία αμυλοείδωσης γλωττιδικά ή υπογλωττιδικά .Συνεκτιμήθηκαν συνοδά νοσήματα όπως σακχαρώδης διαβήτης ,αρτηριακή υπέρταση ,θυρεοειδοπάθειες ,καρδιολογικά προβλήματα ,οστεοπόρωση ,δυσλιπιδαιμίες ,γαστρικές διαταραχές καθώς και η συνολική χρονική διάρκεια λήψης θεραπείας για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (1,5 μήνες –35 έτη) . Επίσης ελήφθη υπ' οφιν το ιστορικό των φαρμάκων που έλαβαν οι ασθενείς για την αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (π.χ.κορτιζόνη ,μεθοτρεξάτη ,D-πενικιλλαμίνη) .Η ερευνά μας ολοκληρώθηκε με μια προσπάθεια συσχέτισης των ευρημάτων των ασθενών με PA με εργαστηριακές παραμέτρους όπως η TKE, η CRP ,η θετικότητα η μη του RF ,τα anti-CCP και ο δείκτης ενεργότητας της νόσου DAS-28 .

Από τη μελέτη μας αποκλείστηκαν ασθενείς , με ιστορικό ωτοτοξικότητας από φάρμακα , λοιμώξεων στην περιοχή των μηνίγγων ,γνωστά ωτονευρολογικά νοσήματα (οξεία απώλεια ακοής ,νόσος του Meniere ,ακουστικό νευρίνωμα ,μυοπάθειες ,εκκριτική ωτίτιδα ή αλλοιώσεις στον επιφάρυγγα) ,κακώσεις στην αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης και στην εγκεφαλική ουσία από εργατικά ή τροχαία ατυχήματα ή κακώσεις στους χόνδρους του λάρυγγα ,.Επίσης εξαιρέθηκαν άτομα με ιστορικό χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας και βρογχικού άσθματος. Τέλος η μελέτη μας ολοκληρώθηκε με τη λεπτομερή μελέτη ενός δείγματος υγιών ατόμων (51 μάρτυρες) με την ίδια περίπου ηλικία και φύλο, χωρίς υπόνοια άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων. Ακόμη αποκλείστηκαν όσοι ασθενείς είχαν ιστορικό λήψης ωτοτοξικών φαρμάκων ,χρόνιας έκθεσης σε θόρυβο ,επεμβάσεων στην περιοχή του λάρυγγος ,του ωτός και της ρινός και αυτοί με κάποια κρανιοεγκεφαλική κάκωση στο παρελθόν .Επιπλέον εξαιρέθηκαν άτομα με άλλα ωτορινολαρυγγολογικά νοσήματα (νόσος Meniere,αιθουσαία νευρωνίτιδα ,ακουστικό νευρίνωμα ,οξεία απώλεια ακοής ή πνευμονολογικά νοσήματα (χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και βρογχικό άσθμα) και αυτοί με κάποιο εκ γενετής σύνδρομο με εκδηλώσεις από τα ότα , τη μύτη ,το λάρυγγα και το σπλαχνικό κρανίο .

Αποτελέσματα : Η στατιστική ανάλυση των υποκειμενικών συμπτωμάτων καθώς και των κλινικών αντικειμενικών ευρημάτων των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα 82 τον αριθμό (11 άνδρες και 71 γυναίκες) , και ο συγκριτικός έλεγχος με την ομάδα ελέγχου (μαρτύρων) 51 τον αριθμό (10 άνδρες και 41 γυναίκες) , μας οδήγησε στα παρακάτω αποτελέσματα :

- 1) Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα παρουσιάζουν αυξημένο ποσοστό βράγχους φωνής (35%) ,σε σχέση με τα υγιή άτομα που εμφανίζουν (10%) ,
- 2) Διαπιστώθηκε ξηροστομία στους πάσχοντες με ρευματοειδή αρθρίτιδα σε αυξημένο ποσοστό (43%) , σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό (22%),
- 3) Κατά την ενδοσκόπηση ή "video- ενδοσκόπηση" του λάρυγγα παρατηρήθηκε υποκινητικότητα κρικοαρταινοειδους διάρθρωσης στους ασθενείς με PA σε ποσοστό (40%) ,έναντι (4%) στα υγιή άτομα ,

4) Διαπιστώθηκε βαρηκοΐα αγωγιμότητας στο αριστερό αυτί, με ακουστικό έλλειμμα «gap – χάσμα » (διαφορά αέρινης –οστέινης αγωγής) πάνω από 10dB στις χαμηλές συχνότητες των 250,500Hz σε αυξημένο ποσοστό στους πάσχοντες από ότι στον υγιή πληθυσμό ,

5) Στο δεξί αυτί παρατηρήθηκε βαρηκοΐα αγωγιμότητας ,με «gap-χάσμα » πάνω από 10dB στις χαμηλές συχνότητες των 250,500,1000Hz σε αυξημένο ποσοστό στους πάσχοντες από ότι στον υγιή πληθυσμό , και συγκεκριμένα στις γυναίκες , εύρημα που εμείς δε βρήκαμε στην διεθνή βιβλιογραφία .

Η περαιτέρω ανάλυση των ασθενών με PA,όσον αφορά τη συσχέτιση των εξωαρθρικών εκδηλώσεων με τις εργαστηριακές παραμέτρους και τη φαρμακευτική αγωγή οδήγησε στα παρακάτω συμπεράσματα:

1) Ασθενείς με θετικό RF παρουσιάζουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν βράγχος φωνής καθώς επίσης και εμβοές ότων

2) Ακόμη άτομα με δείκτη ενεργότητας της νόσου DAS-28>3,εκδηλώνουν σε μεγαλύτερη συχνότητα βράγχος φωνής, ίλιγγο και ξηροστομία και

3) Τέλος το σύμπτωμα της ξηροστομίας εμφανίζεται σε μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς με υψηλή TKE (TKE>30).

SUMMARY***OTORINOLARYNGOLOGICAL MANIFESTATIONS AND RHEUMATOID ARTHRITIS*****BY****Stavros NTOYMAZIOS****Otorhinolaryngologist**

The rheumatoid arthritis is a chronic, systemic, inflammatory and autoimmune disease of unknown etiology, which affects approximately 1% of the adult population. The main target organ is the synovium of the diarthrodial joints. Chronic inflammation of the synovial lining, causes erosions in articular cartilage and in subchondral bone, which leads to joint destruction and to functional disability of the patients. Even if the causative factor remains unknown, rheumatoid arthritis is considered a multifactorial disease, and results from the interaction of genetic, hormonal and environmental factors. The progressive joint destruction, the numerous extraarticular manifestations and the side effects of diseases' medications, may lead to increased morbidity and mortality. The various extraarticular manifestations include the rheumatoid nodules, vasculitis, destruction of lungs, heart, eyes as well as hematologic abnormalities with coexistence of Felty syndrome. Neurologic manifestations, insult of liver and gastrointestinal system, renal and muscles disturbances and signs of amyloidosis, are often observed.

In Otorinolaryngology the rheumatoid arthritis can be expressed either with insult of the larynx and specifically the cricoarytenoid diarthrodial joint, insult or of the ear in the level of the articulations of malleus-anvil or anvil-stapes or in the region of the inner ear with an autoimmune mechanism. In more infrequent cases manifestations from the nose, in the oropharynx and in the cervical spine are described.

Object of the study: The purpose of the present study is the analysis of the subjective and objective symptoms or signs of patients with RA regarding symptoms and manifestations from the ear, larynx, nose and neck, as well as the comparison with the control group. It follows a try to cross-collateration the manifestations of patients with RA with laboratories parametres and the reception of drugs.

Material and methods: Patients with RA were examined in the outpatient Rheumatologic Clinic. In the control group were included individuals with osteoarthritis and also patients that were examined in the outpatient Otorhinolaryngologic Clinic and did not have history of autoimmune rheumatologic disease. In our study 82 patients (11 males and 71 females), aged from 30- 86 years were included. Those patients full filled at least 4 from the criteria of American College of Rheumatology (ACR) for the diagnosis of rheumatoid arthritis and were submitted in 2 years interval of roughly (2005-2007). The patients were submitted in a complete control, regarding to their clinical events from Otolaryngology and the objective findings of audiological examinations.

The symptoms of patients were recorded (xerostomia, dryness of nose, hoarseness, hearing loss, vertigo, tinnitus, cervical pain) and all patients were submitted in a complete audiological control with otoscopy, audiogram, tympanogram, otoacoustic emissions, hot-cold diaclysm and Brainstem Elektric Response Audiometry (BERA). Simultaneously the larynx was studied with indirect Laryngoscopy and video- Laryngoscopy for the detection of findings such as hypomobility or immobility of cricoarytenoid diarthrodial joint, the presence of rheumatoid nodules in vocal cords or the existence of amyloidosis, signs in glottic or subglottic area. Diseases as diabetes, arterial

hypertension , thyroidopathy , cardiologic problems , osteoporosis , dyslipidemia , gastric disturbances as well as the total time duration of reception of treatment for rheumatoid arthritis (1,5 months –35 years), were also evaluated .Medical history concerning medicines that patients received for the treatment of rheumatoid arthritis (p. h. cortisone , methotrexate , D - penicilamine) was included. Our research was completed with a effort of cross-correlation the manifestations of patients with RA with laboratorial parameters as the ESR, CRP, RF , anti - CCP and the indicator DAS -28.

Patients presenting with ototoxic symptoms due to medicines, infections in the region of meninges, known otoneurologic diseases (acute hearing loss, Meniere disease , acoustic neurinoma, myopathies, chronic catarral otitis media or alterations in oropharynx), injuries in the cervical fate of vertebral column and in the cerebral substance from working or road accidents or injuries in the cartilages of larynx, were excluded from our study. Individuals with chronic obliterative pneumonopathy and bronchial asthma were also excluded .

Our study finally was completed with the detailed study of sample of healthy individuals (51 controls) with the same distribution about age and sex, without suspicion of other autoimmune diseases. They were excluded those who had received ototoxic medicines , chronic exposure in noise , interventions in the region of larynx , ear and nose and these with somebody craniocerebral injury in the past. Also were excluded individuals with other Otorhinolaryngological diseases (Meniere disease, neuronitis vestibularis, acoustic neurinoma, acute hearing loss) pneumonological diseases (chronic obliterative pneumonopathy and bronchial asthma) and those with genetics syndromes with clinical manifestations from the ear, nose , larynx and the skull.

Results : The statistical analysis of subjective symptoms as well as clinical objective findings of patients with rheumatoid arthritis, 82 the number (11 males and 71 females), and the comparative control group, 51 the number (10 males and 41 females), revealed the following results :

- 1) Patients with rheumatoid arthritis present increased rate of hoarseness (35%), compared to the healthy individuals that present hoarseness (10%),
- 2) In patients suffering from rheumatoid arthritis xerostomia was present in increased rate (43%), compared to the healthy population (22%),
- 3) In Laryngoscopy and video- Laryngoscopy was observed hypomobility or immobility of cricoarytenoid diarthrodial joint in the patients with RA (40%), in compared to the healthy individuals(4%),
- 4) A conductive hearing loss from the left ear was noted, with acoustic defect "gap "(difference between air-bone conduction) above 10dB in the low frequencies 250,500Hz .Those findings were increased in patients with rheumatoid arthritis ,
- 5) From the right ear a conductive hearing loss was observed,with "gap "(difference between air-bone conduction) above 10dB in the low frequencies 250,500,1000Hz, findings less common in the control group. A female predominance was observed , finding that we did not detect in the international bibliography .

The further analysis of patients with RA, with regard to the cross-correlation of extra-articular manifestations with the laboratorial parameters and the pharmaceutical medication led to the following conclusions:

- 1) Patients with positive RF present bigger probability they present hoarseness as well as tinnitus
- 2) Still individuals with disease activity score DAS -28>3, express in bigger frequency hoarseness, vertigo and xerostomia and
- 3) Finally the symptom of xerostomia is presented in bigger frequency in patients with high TKE (TKE > 30).

Βιβλιογραφία

- 1.Aho K,Kaipainen-Seppanen O,Heliovaara M,Klaukka T.Epidemiology of rheumatoid arthritis in Finland .Semin Arthritis Rheum 1998;27:325-34.
- 2.Alamanos Y, Drosos AA .Epidemiology of adult rheumatoid arthritis .Autoimmun Rev 2005 ;4(3):130-6.
- 3 .Alex J Mac Gregor and Asan Silman.Rheumatoid arthritis :classification and epidemiology .Klippel Rheumatology ,second edition 2003.
- 4.Ali TS,Rubinstein JT. Rheumatoid arthritis of the temporomandibular joint with herniation into the external auditory canal. Ann Otol Rhinol Laryngol .2000 Feb; 109 (2) :177-9.
- 5 .ANA (Antinuclear Antibody). Lab Tests Online. American Association for Clinical Chemistry 2004,December 13.
- 6 .Andras Csillag MD,PhD,DSc .Atlas of the Sensory Organs .Functional and Clinical Anatomy 2005 .
- 7.Andrianakos A,Trontzas P,Christoyannis F et al.Prevalence of rheumatoid diseases in Greece :a cross –section-al population based epidemiological study.The ESOR_DIG Study .J Rheumatol 2003;30:1589-01.
- 8.Arnett FC,Edworthy SM,Block DA et al.The American rheumatism association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis.Arthritis Rheum 1988;31:315-24.
- 9.Auerpplle KR,Boyle DL,Hendrix M et al.Regulation of synoviocyte proliferation,apoptosis ,and invasion by the tumorsuppressor gene.Am J Pathol 1998;152:1091-8.
- 10 .Bartold PM ,Marshall RI ,Haynes DR .Periodontitis and rheumatoid arthritis:a review .J Periodontol .2005 Nov;76(11 Suppl) :2066-74
- 11 .Bayar N,Kara SA,Keles I,Koc C,Altinok D,Orkun S.Cricoarytenoiditis in rheumatoid arthritis :radiologic and clinical study .J Otolaryngol .2003 Dec;32(6):373-8
- 12.Bellosio A,Morar P,Estrach C,Helliwell T,Jackson S.Rheumatoid nodule of the nasal septum .J Laryngol Otol .2001 Oct ;115(10):853-5
- 13.Benazet J,Reviron D et al.HLA-DRB1 alleles associated with rheumatoid arthritis in Southern France.Absense of extraarticular disease despite expression of the shared epitope .J Rheumatol 1995;22:607-10.
- 14.Beutler BA.The role of tumor necrosis factor in health and disease.J Rheumatol 1999;26(Suppl 57):16-21.
- 15 .Blankenship LD, Basford JR, Strommen JA, Andersen RJ. Hypoglossal nerve palsy from cervical spine involvement in rheumatoid arthritis: 3 case reports. Arch Phys Med Rehabil 2002;83:269-72
- 16.Boki KA,Panayi GS,Vaughan RW,Drosos AA,Moutsopoulos HM,Lanchbury JS.HLA class 2 sequence polymorphisms and shared epitope hypothesis accounts for the disease in only a minority of Greek patients .Arthritis Rheum 1992;35:749-55.
- 17.Bonfiglio T,Atwater EC .Heart disease in patients with seropositive RA .Arch Intern Med 1969;124:714-9 .
- 18 .Breedveld FC ,Markusse HM ,Macfarlane JD .Subcutaneous fat biopsy in the diagnosis of amyloidosis secondary to chronic arthritis .Clin Exp Rheumatol .1989;7:407-10
- 19 .Brooker David S. .Rheumatoid arthritis: otorinolaryhngological manifestations Clin Otolaryngol 1988 ,13,239-246
- 20.Carmona L,Villaverde V,Hernandez-Garcia et al.The prevalence of Rheumatoid arthritis in the general population of Spain.Rheumatology 2002;41:88-95.

- 21 .CCP (Cyclic Citrullinated Peptide antibody). Lab Tests Online. American Association for Clinical Chemistry 2005,January 15.
- 22.Choy EH,Panayi GS.Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis .N Engl J Med.2001;344(12):907-16.
- 23.Chu CQ,Field M,Feldmann M et al.Localization of tumor necrosis factor alpha in synovial tissues and at the cartilage-pannus junction in patients with rheumatoid arthritis .Arthritis Rheum 1991;34:1125-32.
- 24.Cimmino MA,Parisi M,Moggiana G,Mela GS,Accardo S.Prevalence of Rheumatoid arthritis in Italy:the Chiavary Study .Ann Rheum Dis 1998;57:31508.
- 25.Cleland LG,James MJ,Proudman SM.The role of fish oils in the treatment of rheumatoid arthritis .Drugs 2003;63:845-53.
- 26.C-Reactive Protein. Lab Tests Online. American Association for Clinical Chemistry 2004,September 3.
- 27.Δανιηλίδης Ι, Ασημακόπουλος Δ.Ωτορινολαρυγγολογία Παθολογία-Χειρουργική κεφαλής και τραχήλου , University Studio Press, Θεσσαλονίκη ,2006.
- 28.Doran MF,Pond GR,Crowson CS,O' Fallon WM,Gabriel SE.Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester ,Minnesota ,over a forty –year period .Arthritis Rhaum 2002;46:625-31.
- 29.Drosos AA,Alamanos L,Voulgary PV,Psychos DN,katsaraki A,Papadoroulos I,Dimou G,Siozos Ch.Epidemiology of Adult Rhaumatoid Arthritis in Northwest Greece 1987-1995.J Rhaumatol 1997;24:2129-2133.
- 30.Drosos AA,Alamanos L,Voulgary PV et al.Epidemiology of adult rheumatoid arthritis in northwest Greece 1987-1995.J Rhaumatol 1997;24:2129-33.
- 31 .Duncan A Gordon and David E Hastings .Rheumatoid Arthritis :Clinical features of early ,progressive and late disease .Klippel Rheumatol ,second edition
- 32 .Edmonds JP ,Scott DL ,Fust DE ,Brooks P,Paulus HE.Antirheumatic drugs :a proposed new classification .Arthritis Rheum .1993;36:336-9
- 33 .Edwards J, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close D, Stevens R, Shaw T. "Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis." .
N Engl J Med 350 2004,(25): 2572-81
- 34 .Edwards Jo CQ.Rheumatoid arthritis :The synovium. Klippel Rheumatology ,second edition .
- 35.Edwards JC,Szczepanski L,Szechinski J,Filipowicz-Sosnowska A,Emery P,Close DR,Stevens RM,Shaw Tet al.Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis.N Engl JMed.2004;350(25):2572-81.
- 36.Einsele H,Steidle M,Muller CA,Fritz P,Zacher J,Schmidt H et al.Demonstration of cytomegalovirus (CMV) DNA and anti-CMV response in the synovial membrane and serum of patients with rheumatoid arthritis .J Rheumatol 1992;19:677-81.
- 37 .Ekberg O ,Redlund-Johnell I, Sjoblom KG .Pharyngeal function in patients of the cervical spine and temporomandibular joint. Acta Radol. 1987 Jan-Feb;28(1):35-9
- 38 .Ely JW,Hansen MR,Clark EC. Diagnosis of ear pain .American Family Rhysician. 2008 ,March 1, vol 77 No 5.
- 39 .ENT and Audiology Specialist Library.National Knowlwege Week for Rhinitis 2007(epub:13 2 2007) .
- 40.Fassbender HG.Histomorphological basis of articular cartilage destruction in rheumatoid arthritis .Coll Relat Res 1983;3:141-55.
- 41.Feldmann M,Maini RN.The role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis .Rheumatology 1999;38(Suppl 2):3-7.

42. Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Kelley's textbook of rheumatology, 6th ed. Ruddy S, Harris ED Jr, Sledge CB, editors. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 921-6.
43. Firestein GS. Invasive fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. Passive responders or transformed aggressors? *Arthritis Rheum* 1996;39:1781-90.
44. Firestein GS, Boyle DL, Yu et al. Synovial interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 balance in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:644-52.
45. Flipo RM, Janin A, Hachulla E, et al. Labial salivary gland biopsy assessment in rheumatoid vasculitis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:648-52.
46. Ford DK, Reid GD, Magge S, Schumacher HR. Synovial lymphocyte response to chlamydial stimulation associated with intrasynovial chlamydial antigen in a patient with "rheumatoid arthritis". *Arthritis Rheum* 1988;31(7):914-7.
47. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumor necrosis factor alpha (TNFalpha) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2004. *Ann Rheum Dis* 2004;63 Suppl 2:ii2-iiL2.
48. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, 1955-1985. *Arthritis Rheum* 1999;41:5-20.
49. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum* 2003;48:54-8.
50. Gaston JS, Hill. Rheumatoid arthritis: cellular immunity in RA. *Klippel Rheumatology*, second edition 2003
51. Genovese MC, Becker JC, Schiff M et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005;353(11):1114-23.
52. Gorman JD, Lum RF, Chen JJ, Suarez-Almazor ME, Thomson G, Criswell LA. Impact of shared epitope genotype and ethnicity on erosive disease: a meta-analysis of 3,240 rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2004;50:400-12.
53. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol* 1998 May;27 Suppl 1:S18-24.
54. Guillemin F, Briancon S, Klein JM, Sauleau E, Pourel J. Low incidence of rheumatoid arthritis in France. *Scand J Rheumatol* 1994;23:264-8
55. Halberg Poul. Rheumatoid arthritis: History. *Klippel Rheumatol*, second edition
56. Harris ED Jr. Mechanisms of disease: Rheumatoid arthritis—pathophysiology and implication for therapy. *NEJM* 1990;322:1277-1289.
57. Hasler P. "Biological therapies directed against cells in autoimmune disease." *Springer Semin Immunopathol* 27 2006 Jun (4): 443-56.
58. Horai R, Saijo S, Tanioka H et al. Development of chronic inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in interleukin-1 receptor antagonist-deficient mice. *J Exp Med* 2000;191(2):313-21.
59. Imamura F, Aono H, Hasumura R et al. Monoclonal expansion of synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1979-86.
60. Ioannidis JP, Tarassi K, Papadopoulos IA et al. Shared epitopes and rheumatoid arthritis: disease associations in Greece and meta-analysis of Mediterranean European populations. *Semin Arthritis Rheum* 2002;31:361-70.
61. Kastanioudakis I, Skevas A, Danielidis V, Tsiakou E, Drosos AA, Moutsopoulos MH. Inner ear involvement in rheumatoid arthritis: a prospective clinical study. *J Laryngol Otol* 1995 Aug;109(8):713-8
62. Kauppi M J, Barcelos and J A da Silva. Cervical complications of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:355-358

- 63.**Kawashiri SY,Kawakami A,Iwamoto N,Fujikawa K,Aramaki T,Tamai M,Arima K,Ichinose K,Kamachi M,Yamasaki S,Nakamura H,Origuchi T,Ida H,Eguchi K.Switching to the anti-interleukin-6 receptor antibody tocilizumab in rheumatoid arthritis patients refractory to antitumor necrosis factor biologics.*Mod Rheumatol* .2009 Oct 3
- 64.**Kay J,Calabrese L.The role of interleukin-1 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis .*Rheumatology (Oxford)*.2004;43(Supl 3):112-119.
- 65.**Klareskog L,van der HD,de Jager et al.Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis:double-blind randomised controlled trial .*Lancet* 2004;363(9410) :657-81.
- 66.**Knight DM,Trinh H,Le J,Siegel S, Shealy D,McDonough M et al.Construction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti- TNF antibody .*Mol Immunol* 1993;30(16) :1443-53.
- 67 .**Kolman Jacelyn MD and Morris Ian,Md FRCPC FACER DABA.Cricoarytenoid arthritis:a cause of acute upper airway obstruction in rheumatoid arthritis . *Canadian Journal of Anesthesia* 2002 49:729-732 .
- 68.**Korth-Bradley JM,Rubin AS,Hanna RK,Simcoe DK,Lebsack ME.The pharmacokinetics ofetanercept in healthy volunteers.*Ann Pharmacother* 2000;34(2) :161-4.
- 69.**Kotzin BL.The role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis .*rheumatol Suppl*.2005;73:14-8.
- 70.**Kremer JM,Lawrence DA,Jubiz W et al.Dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with rheumatoid arthritis .Clinical and immunologic effects .*Arthritis Rheum* 1990;33:810-20.
- 71.**Kullmann F,Judex M,Neudik I et al.Analysis of the p53 tumor suppressor gene in rheumatoid arthritis synovitis fibroblast .*Arthritis Rheum* 1999;1594-600.
- 72.**Kushner I.Acute phase proteins.In:Rose B,Shur PH,ed.UpToDate.Wellesley,MA: UpToDate;2001.
- 73.**Lacroix BD,Lovern MR,Stockis A,Sargentini –Maier ML,Karisson MO,Friberg LE.A pharmacodynamic Markov mixed-effects model for determining the effect of exposure to certolizumab pegol on the ACR20 score in patients with rheumatoid arthritis .*Clin Pharmacol Ther*.2009Oct;86(4):387-95.Epub 2009 Jul 22.
- 74.**Linos A,Kaklamanis E,Kontomerkos A et al. The effect of olive oil and fish oil consumption on rheumatoid arthritis –a case control study .*Scand J Rheumatology* 1991;20:419-26.
- 75.**Ma Y,Pope RM.The role of macrophages in rheumatoid arthritis .*Curr Rharm Des* .2005;11(5):569-80.
- 76.**MacGregor AJ,Silman AJ.Rheumatoid arthritis and other synovial disorders:classification and epidemiology.In:Hochberg MC,Silman AJ,Smolen JS,Weinblatt ME,Weisman MH,Editors .*Rheumatology* 3rd ed.Mosby;2003:757-63.
- 77.**Matterson EL.Rheumatoid arthritis.Treatment.In:Klippel JH,Crofford LJ,Stone JH,Weyland CM(eds) *Primer on the rheumatic diseases* .Arthritis Foundation ,Atlanta,Georgia ,2001;225-32.
- 78.**Mercado FB ,Marshall RI ,Klestov AC ,Bartold PM .Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis .*J periodontol* .2001 Jun;72(6) :779-87 .
- 79** Mertens M, Singh JA. Anakinra for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009, Issue 1.
- 80** Metaxaris G., Prokopakis E., Karatzanis A., Sakelaris G., Heras P., Velegrakis G., Helidonis E. .Otolaryngologic manifestations of small vessel vasculitis *Auris Nasus Larynx* 2009, Volume 29, Issue 4, Pages 353-356

- 81.** Michael Rothschild ,MD. Pediatric ear,nose and throat 2005.
- 82.** Modi DK, Chopra VS, Bhau U. Rheumatoid arthritis and periodontitis: Biological links and the emergence of dual purpose therapies. Indian J Dent Res [serial online] 2009 [cited 2009 Jul 18];20:86-90
- 83** Μουτσόπουλος Χ,Ντούνης Ε.Το Ρευματοειδές πόδι:Επιστημονικές Εκδόσεις Παριζιάνου,Αθήνα 2006.
- 84.** Neidel J,Schuize M,Lindschau J.Association between degree of bone-erosion and synovial fluid levels of tumor necrosis factor in the Knee joints of patients with rheumatoid arthritis.Inflamm Res 1995;44:217-21.
- 85** .Nepom Gerard T and Barbara Nepom .Rheum atoid arthritis :genetics of the major histocompatibility complex in Rheumaotid arthritis. Klippel Rheumatology ,second edition 2003.
- 86.** Nepon GT,Byers P,Seyfried C et al.HLA genes associated with rheumatoid arthritis :identification of susceptibility alleles using specific oligonucleotide probes.Arthritis Rheum 1989;32:15-21.
- 87.** Nepon GT.The role of the DR4 shared epitope in selectioned commitment of autoreactive T cells in rheumatoid arthritis .Rheum Dis Clin NA 2001;27:305-15.
- 88.** Ntoumazios K. Stavros,MD, Voulgari V.Paraskevi,MD, Potsis Kostantinos,MD, Koutis Evangelos ,MD, Tsifetaki Niki ,MD, and Assimakopoulos A. Dimitrios,MD .Esophageal Involvement in Scleroderma:Gastroesophageal Reflux ,the common Problem , 2006 , September 29.
- 89.** My Noiceteacher.ST GEORGE,UTAH,USA 2009.
- 90.** O'Dell J "Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis.". N Engl J Med 350(2004). (25): 2591-602.
- 91** .Ozcan M,Karakus MF,GunduzOH,Tuncel U,Sahin H.Hearing loss and middle ear involvement in rheumatoid arthritis. Rheumatol Int .2002 May;22(1):16-9.
- 92.** Ozturk A,Yalcin S,Kaygusuz I,Sahin S, Gok U, Karlidag T, Ardicoglu O.High-frequency loss and middle ear involvement in rheumatoid arthritis. Am J Otolaryngol 2004 Nov-Dec;25(6):411-7
- 93.** Paleolog EM,Miotla JM.Angiogenesis in arthritis :role in disease pathogenesis and as a potential therapeutic target. Angiogenesis .1998;2(4):295-307.
- 94.** Pap T,Muller-Ladner U,Gay RE et al.Fibroblast biology:role of synovial fibroblasts ih the pathogenesis of rheumatoid arthritis.Arthritis Res 2000;2:361-7
- 95.** Pasero G,Priolo F,Marubini E et al.Slow progression of joint damage in early rheumatoid arthritis treated with cyclosporin A.Arthritis Rheum 1996;39:1006-15.
- 96.** Paul Emery, Mark C. Genovese, Ronald van Vollenhoven, John T. Sharp, Kaushik Patra and Eric H. Sasso. Less Radiographic Progression with Adalimumab Plus Methotrexate Versus Methotrexate Monotherapy Across the Spectrum of Clinical Response in Early Rheumatoid Arthritis . J Rheumatol July 2009 36(7):1429-1441
- 97** .Pepin JL ,Della Negra E,Grosclaude S,Billon C ,Levy P .Sleep apnea syndrome secondary to rheumatoid arthritis .Thorax .1995 Jun;50(6):692-4;discussion 696-7
- 98** .Piet LCM van Riel ,Math JH Wijnands and Leo BA van de Putte .Rheumatoid arthritis :enaluation and management of active inflammatory disease. Klippel Rheumatology ,second edition 2003.
- 99.** Plant MJ,Williams AL,O'Sullivan MM,et all.Relationship between time-integrated C-reactive protein levels and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis.Arthritis Rheum .2000 ;43:1473-7.
- 100.** Power D,Codd M,Ivers L,Sant S,Barry M.Prevalence of Rheumatoid arthritis in Dublin,Ireland :a population based survey.Ir J Med Sci 1999;168:197-200.

- 101.** Rajangam K, Thomas IM .Frequency of cervical spine involvement in rheumatoid arthritis . J Indian Med Assoc 1995 Apr;93(4):138-9,137
- 102.** Raut VV, Cullen J, Cathers G. Hearing loss in rheumatoid arthritis. J Otolaryngol 2001 Oct;30(5):289-94
- 103.** Reeta K, Mediratta P, Mahajan P, Sharma K. "Effect of minocycline and tetracycline on immunological responses in experimental animals.". Indian J Med Sci 56 (2002). (11): 553-9.
- 104.** Rheumatoid arthritis ,Etiology,Diagnosis and Treatment .Edited by Utsinger,NJ Zvaigler ,GE Ehrlich .Philadelphia ,JB Lippincott Co ,pp 1985;1-934.
- 105.** Rheumatoid Factor. Lab Tests Online. American Association for Clinical Chemistry (2006,September 30).
- 106.** Rich E, Moreland LW, Alarcon GS. Paucity of radiographic progression in rheumatoid arthritis treated with methotrexate as the first disease modifying antirheumatic drug .J Rheumatol 1999;26:259-61.
- 107.** Riise T, Jacobsen BK, Gran JT. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in the county of Troms, northern Norway. J Rheumatol 2001;27:1386-89.
- 108.** Saal JG, Steidle M, Einsele H et al. Persistence of B19 parvovirus in synovial membranes with rheumatoid arthritis .Rheumatol Int 1992;12:147-51.
- 109.** Saroux A, Guedes C, Allain J et al. Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis in Brittany, France .Societe de Rheumatology de l' Ouest. J Rheumatol 1999;26:2622-7.
- 110.** Scallon BJ, Moore MA, Trinh H, Knight DM, Ghayeb J. Chimeric anti-TNF-alpha monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF-alpha and activates immune effector functions. Cytokine 1995;7(3):251-59.
- 111.** Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurley F, Loew-Friedrich I. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis .Arthritis Rheum 2000;43:495-505
- 112.** Silman AJ, Hochberg MC .Epidemiology of the Rheumatoid diseases .2nd edition. Oxford University Press;2001.
- 113.** Silman AJ, Ollier W, Holligan S, et al. Absence of rheumatoid arthritis in a rural Nigerian population .J Rheumatol 1993;20:618-622.
- 114.** Simmonson M, Bergman S, Jacobsson LT, Petersson IF, Svensson B. The prevalence of rheumatoid arthritis in Sweden. Scan J Rheumatol 1999;28:340-3.
- 115.** Skoldstam L, Hagfors L, Johansson G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis .Ann Rheum Dis 2003;62:208-14.
- 116.** Sorensen WT , Moller-Andersen K , Behrendt N. Rheumatoid nodules of the larynx .J Laryngol Otol .1998 Jun;112(6):573-4
- 117.** Soderlin MK, Borjesson O, Kautiainen H, Skogh T, Leirisalo-Repo M. Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population study in southern Sweden .Ann Rheum Dis 2002;61:911-5
- 118.** Sox HC Jr, Liang MH. The erythrocyte sedimentation rate .Guidelines for rational use .Annals of Internal Medicine 1986;104:515-23 .
- 119.** St George Public Hospital :Immunologic Disorders of the Inner Ear ,2003, Suite 7A ,Level 5 .
- 120.** Steiner G, Smolen J. Autoantibodies in rheumatoid arthritis and their clinical significance .Arthritis Res 2002;4(Suppl.):S1-5.
- 121.** Stojanovic R, Vlachinac H, Palic-Obradovic D, Janosevic S, Adanja B. Prevalence of rheumatoid arthritis in Belgrade , Yugoslavia .Br J Rheumatol 1998;37:729-32.

- 122.** Symmons DP,Barrett EM,Bankhead CR,Scott DG,Silman AJ.The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom:results of the Norfolk Arthritis Register.Br J Rheumatol 1994;33:735-9
- 123.**Symmons D,Turner G,Webb R et al.The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom:new estimates for a new century .Rheumatology 2002;41:793-800.
- 124.**Tahwinder Upile, Waseem Jerjes, Fabian Sipaul, Sandeep Singh, Colin Hopper, Anthony Wright and Ann Sandison Rheumatoid nodule of the thyrohyoid membrane: a case report. J Med Case Reports 2007, 1:123
- 125.**Tak PP,Smeets TJM,Daha MR et al.Analysis of the synovial cell infiltrate in early rheumatoid synovial tissue in relation to local disease activity.Arthritis Rheum 1997;40:217-25.
- 126.**Takahashi Y,Murai C,Shibata S et al.Human parvovirus B19 as a causative agent for rheumatoid arthritis .Proc natl Acad Sci USA 1998;95:8227-32.
- 127 .**Takatsu M,Higaki M,Kinoshita H,Mizushima Y,Koizuka I .Ear involvement in patients with rheumatoid arthritis . Otol Neurotol 2005 Jul;26(4):755-61 .
- 128.**Takei M,Mitamura K,Fujiwara S et al.Detection of Epstein Barr virus-encoded small RNA 1 and latent membrane protein 1 in synovial lining cells from rheumatoid arthritis patients .Int Immunol 1997;9:739-43.
- 129.**Takemura S,Klimiuk PA,Braun A,Goronzy JJ,Weyland CM.T cell activation in rheumatoid synovium is B cell dependent.J Immunol.2001;167(8):4710-8.
- 130.**Tamm A,Ziegler T,Lautenshlager I et al .Detection of cytomegalovirus DNA in cells from synovial fluid and peripheral blood of patients with early rheumatoid arthritis .J Rheumatol 1993;20:1489-93.
- 131 .**Thomas R.Van De Water ,Hinrich Staecker .Otolaryngology ,Basic Science and Clinical Review 2006 .
- 132.**Tugwell P,Pincus T,Yocum D et al.Combination therapy with cyclosporin and methotrexate in severe rheumatoid arthritis :The methotrexate-cyclosporin combination study group.N Engl Med 1995;333:137-41.
- 133.**Ullrich SE,Alcalay J,Applegate LA,Kripke ML.Immunosuppression in phototherapy .Ciba Found Symp 1989;146:131-9.
- 134 .**Upile T,Jerjes W,Sipaul F,Singh S,Hopper C,Wright A,Sandison A .Rheumatoid nodule of the thyrohyoid membrane:a case report .J Med Case Reports .2007 Oct 31;1:123
- 135.**Upper airway obstruction in patients with rheumatoid arthritis and temporomandibular destruction .Scand J Rheumatol.1988;17(4) :273-9 .
- 136.**Van Boekel MA,Vossenaar ER,van den Hoogen FHJ,vanVenrooij WJ.Autoantibody systems in Rheumatoid arthritis :specificity,sensitivity and diagnostic value .Arthritis Res 2002;4:87-93.
- 137.**Van der Heijden IM,Wilbrink B,Tchetverikov I,Schrijver IA,Schouls LM,Hazenberg MP,Breedveld FC,Tak PP.Presence of bacterial DNA and bacterial peptidoglycans in joints of patients with rheumatoid arthritis and other arthritides.Arthritis Rheum.2000;43(3):593-8.
- 138 .**Vital E, Emery P "Advances in the treatment of early rheumatoid arthritis." . Am Fam Physician 72 (2005 ,Sep 15). (6): 1002, 1004.
- 139.**Voulgari P.V. , Papazisi D. , Bai M. , Zagorianakou P. , Assimakopoulos D., Drosos A.A. Laryngeal involvement in rheumatoid arthritis.Rheumatol Int 2005 25:321-325
- 140.**Waalder E.On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles .Acta Pathologica Et Microbiologica Scandinavica .1940;17:172-88

- 141.**Weyand CM,Goronzy JJ.Association of MHC and rheumatoid arthritis .HLA polymorphisms in phenotypic variants of rheumatoid arthritis .*Arthritis Res* .2000;2(3):212-6.
- 142.**Weyand CM,Hicok KC,Conn et al.The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis .*Ann Intern Med* 1992;117:801-6.
- 143.**Williams David G .Rheumatoid arthritis:Autoantibodies in Rheumatoid arthritis . Klippel Rheumatology ,second edition 2003.
- 144.**Wolf F,Hawley DJ.The long term out come of rheumatoid arthritis :work disability :a prospective 18 year study of 823 patients .*J Rheumatol* 1998;25:2108-17.
- 145 .**Young A,Koduri G.Extra –articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis .*Best Pract Res Clin Rheumatol* .2007 Oct ;21(5):907-27
- 146.**Zare F,Bokarewa M,Nenonen N et al.Arthritogenic properties of double-stranded (viral)RNA .*J Immunol* 2004;172:5656-63.

