



A
378

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ & ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ
ΩΤΟΡΙΝΟΛΑΡΥΓΓΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Καθηγητής Αντώνιος. Θ. Σκεύας

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΜΕΤΑΛΛΑΓΗΣ 35delG ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ
ΤΗΣ ΣΥΝΔΕΤΙΝΗΣ (ΚΟΝΕΞΙΝΗΣ 26) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΚΑΤΑΓΩΓΗΣ ΜΕ ΠΡΟΟΜΙΑΤΙΚΗ ΒΑΡΗΚΟΪΑ**

ΑΝΔΡΕΑΣ Α. ΠΑΜΠΑΝΟΣ
ΙΑΤΡΟΣ ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2003



Η έγκριση της Διδακτορικής Διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου
Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα.
Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού
Τμήματος).



**ΑΙΤΗΣΗ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ
ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ
ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:**

**10-12-1998
393^α/23-11-1999**

ΕΠΙΒΑΛΙΩΝ

Αντώνιος Θ. Σκεύας Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας

ΜΕΛΗ

-Θεόφιλος Ηλιάδης, Αν. Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας

Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

-M.B. Petersen, Διευθυντής της Διεύθυνσης Γενετικής του

Ινστιτούτου Υγείας του Παιδιού

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ

20-01-2000

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ 15-12-2003

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Επαμεινώνδας Τσιάνος, Καθηγητής Παθολογίας

ΕΠΙΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αντώνιος Θ. Σκεύας, Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας

Θεόφιλος Ηλιάδης, Αν. Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας

Νίκη Αγκάντη, Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας

Κωνσταντίνος Ψύλλας, Καθηγητής Οφθαλμολογίας

Αθανάσιος Κυρίτσης, Καθηγητής Νευρολογίας

Κωνσταντίνος Πολυζωίδης, Αν. Καθηγητής Νευροχειρουργικής

Γεώργιος Εξαρχάκος, Αν. Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας

ΒΑΘΜΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: **Άριστα**

Η Γραμματέας

ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΖΑΒΕΡΔΙΝΟΥ-ΤΣΑΓΓΑΛΑ



ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ θερμά τον επιβλέποντα Καθηγητή Ωτορινολαρυγγολογικής Κλινικής, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Αντώνιο Σκεύα για την ανάθεση του θέματος, την καθοδήγηση και το συνεχές ενδιαφέρον του για την ολοκλήρωση της διατριβής αυτής.

Ευχαριστώ πολύ τον Αναπληρωτή Καθηγητή Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης κ. Θεόφιλο Ηλιάδη για την ανεκτίμητη συμβολή του στο κλινικό μέρος της διατριβής αυτής, όπως και για την συνεχόμενη ανάθεση ελέγχου περιστατικών από τη Μακεδονία.

Ιδιαίτερα ευχαριστώ τον κ. Michael B. Petersen, Διευθυντή Διεύθυνσης Γενετικής του Ινστιτούτου Υγείας του Παιδιού για την ανάθεση σε μένα της παρούσης μελέτης όσο και για το αμέριστο ενδιαφέρον που επέδειξε με την διαρκή παρακολούθηση της προσπάθειάς μου, ανάλυση των αποτελεσμάτων, επιστημονική εκπαίδευση και συλλογή βιβλιογραφικού υλικού για την επιτυχή περάτωσή της.

Ευχαριστώ τον Πρόεδρο Καθηγητή κ. Νικόλαο Ματσανιώτη και τα μέλη της Διοικούσας Επιτροπής του Ινστιτούτου Υγείας του Παιδιού, το Επιστημονικό Συμβούλιο του Ι.Υ.Π. καθώς και τον Διοικητικό Διευθυντή κ. Σπύρο Σαλβάνο για την έγκριση του ερευνητικού πρωτοκόλλου και την άδεια διερεύνησης πειραμάτων και χορήγησης εργαστηριακού χώρου και εξοπλισμού.

Ευχαριστώ τον κ. Νικόλαο Βογιατζή, γενετιστή, Αναπληρωτή Διευθυντή της Παιδιατρικής Κλινικής του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ, για την συμβολή του στη λήψη των ιστορικών και των αιμοληψιών όλων των περιστατικών από την Μακεδονία.

Ευχαριστώ θερμά την κ. Μαρία Γρηγοριάδου-Νικολακοπούλου, υπεύθυνη μοριακή βιολόγο της Διεύθυνσης Γενετικής του Ι.Υ.Π. για την καταλυτική συμβολή της στην εκμάθησή μου των λεπτών τεχνικών της μοριακής βιολογίας και στην διευθέτηση των τυχόν προβλημάτων επιστημονικής φύσεως με αμείωτη υπομονή και κατανόηση.

Ευχαριστώ την κ. Γιολάντα Γυφτοδήμου-Καραγιώργη, Κλινική Γενετίστρια της Διεύθυνσης Γενετικής του Ι.Υ.Π. για την συμβολή της στην διάγνωση συνδρομικών περιστατικών βαρηνκοφίας.

Ευχαριστώ την κ. Έφη Παντελιά, παρασκευάστρια της Διεύθυνσης Γενετικής του Ι.Υ.Π. για την βοήθειά της στην απομόνωση DNA των δειγμάτων,

την κ. Ευαγγελία Δημητρίου για την αμέριστη συμβολή της και τις τεχνικές της γνώσεις κατά την διάρκεια των πειραμάτων του εργαστηριακού μέρους της μελέτης.

Ευχαριστώ την κ. Άννα Σταμάτη, γραμματέα του Ι.Υ.Π. για την ακούραστη επιμέλεια στην διαμόρφωση των κειμένων της διατριβής, καθώς και τους κ. Αικατερίνη Μιμή και κ. Γιώργο Ζολώτα για την ανεκτίμητη υποστήριξή τους στο τεχνολογικό μέρος της συγγραφής, διαμόρφωση εικόνων και πινάκων και εκτύπωσης.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω όλο το προσωπικό του Ι.Υ.Π. για την καλή συνεργασία μας.

Ευχαριστώ τους συναδέλφους που στάθηκαν φίλοι και αρωγοί στην επιστημονική μου προσπάθεια στα εργαστήρια με τα οποία συνεργάστηκα: Εργαστήριο Μοριακής Βιολογίας του Τμήματος Γενετικής και Μοριακής Βιολογίας του Μαιευτηρίου ΜΗΤΕΡΑ, των οποίων υπεύθυνη βιολόγος ήταν διαδοχικά η κ. Θάλεια Αντωνιάδη και η κ. Αγγελική Χατζάκη. Το Εργαστήριο Μοριακής Διαγνωστικής I/P – ΡΠ, ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος με Διευθυντή τον κ. Δρακούλη Γιαννουκάκο, το Department of Medical Genetics, The John F. Kennedy Institute, Glostrup, Denmark με Διευθύντρια την κ. Karen Brondum-Nielsen.

Ευχαριστώ στους συνδέλφους για την άριστη συνεργασία και παροχή δειγμάτων με πρωτοστατήσαντα για την δημιουργία του ερευνητικού αυτού πρωτοκόλλου κ. Ιωάννη Οικονομίδη, Διευθυντή του Ακουολογικού Νευροτολογικού Τμήματος του Νοσοκομείου Παίδων «Αγία Σοφία», τον κ. Παύλο Λεωτσάκο, Επιμελητή Α΄ Ω.Ρ.Λ. Κλινικής του Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία» και τους συναδέλφους κ. Πολυξένη Νέου, Επιμελήτρια Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής, τον κ. Μιχάλη Τσακανίκο Επιμελητή Α΄ Ω.Ρ.Λ. κλινικής του Νοσοκομείου Παίδων «Π. & Α. Κυριακού» και τον κ. Νικόλαο Αποστολόπουλο, Διευθυντή Τμήματος Ω.Ρ.Λ. κλινικής του Νοσοκομείου Παίδων «Π. & Α. Κυριακού».

Ευχαριστώ τις κ.κ. Έρα Συμιακάκη, Διευθύντρια του Κυτταρολογικού Τμήματος και Σόνια Μαρκάκη, Διευθύντρια του Παθολογοανατομικού Τμήματος του Νοσοκομείου ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ για την κατανόηση και διευκόλυνση τους κατά την διάρκεια της ειδικότητάς μου για την εκπόνηση της πειραματικής μου διατριβής.



Ευχαριστώ όλα τα μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής για την συμμετοχή και την διόρθωση της διατριβής αυτής.

Ευχαριστώ όλους τους ασθενείς με βαρηκοΐα και τις οικογένειές τους για τη συμμετοχή τους στην εθνική αυτή έρευνα.

Τέλος θα ήθελα να εκφράσω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου για την ανεκτίμητη ηθική και υλική συμπαράστασή τους στην προσπάθεια όλων αυτών των χρόνων και στους οποίους τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής αφιερώνω.



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η γενετική της βαρηκοΐας αποτελεί ένα σύγχρονο και θελκτικό αντικείμενο έρευνας. Είναι γνωστό ότι οι μηχανισμοί πολλών κυτταρικών και ιστικών δυσλειτουργιών και νοσημάτων αποτελούν την φαινοτυπική κλινική εκδήλωση γενετικών ανωμαλιών. Η πρωταρχική αιτία στα νοσήματα αυτά είναι μια αλλαγή της μοριακής δομής του γενετικού υλικού, του DNA, η οποία κληρονομείται σε κάθε κύτταρο του πάσχοντος και μεταβιβάζεται στις επόμενες γενεές. Χαρακτηριστικό παράδειγμα τέτοιων νοσημάτων αποτελούν πολλές μορφές προομλητικής νευροαισθητηρίου βαρηκοΐας οι οποίες απαντώνται είτε σε μεμονωμένες περιπτώσεις (σποραδικές μορφές), είτε σε άτομα της ίδιας οικογένειας (οικογενείς μορφές). Επίσης οι μεταλλάξεις αυτές είναι δυνατόν να παρουσιάζονται με μόνη φαινοτυπική εκδήλωση κάποιες μορφές βαρηκοΐας ή πέραν της βαρηκοΐας να συνοδεύονται και από άλλες συγγενείς παθήσεις (συνδρομικές μορφές βαρηκοΐας).

Στις περιπτώσεις αυτές ερωτήματα που εύλογα δημιουργούνται είναι: η πιθανότητα εμφάνισης της ίδιας πάθησης και σε άλλα μέλη της ίδιας οικογένειας και η δυνατότητα προγεννητικής της διάγνωσης. Τα ερωτήματα αυτά αποτελούν τον αντικειμενικό σκοπό της γενετικής ιατρικής και προσδιορίζουν τον ρόλο του κλινικού γενετιστή στην αντιμετώπισή τους. Σήμερα είναι εφικτή η απάντηση σε πολλά από αυτά, χάρη στην τεράστια πρόοδο που έχει συντελεσθεί στον τομέα της κλινικής γενετικής και της μοριακής βιολογίας, πρόοδος βέβαια άμεσα συναρτούμενη και με την αλματώδη εξέλιξη της τεχνολογίας. Άλλωστε ο ίδιος ο Ιπποκράτης θεωρούσε τη συμβολή της, θεμελιώδες λίθο για την εξέλιξη της ιατρικής επιστήμης: 'Ιητρικὴ πάντα πάλαι ὑπάρχει καὶ ἀρχὴ καὶ ὁδὸς εὐρημένη, καὶ τὰ εὐρημένα πολλά τέ καὶ καλῶς ἔχοντα εὐρηται ἔν πολλῷ χρόνῳ καὶ τὰ λοιπὰ εὐρεθήσεται, ἦν τις ἱκανὸς τε καὶ ὢν καὶ τὰ εὐρημένα εἰδῶς ἔκ τούτων ὁρμώμενος ζητῆ (Περὶ Αρχαίας Ιατρικής).



ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	ΙΧ
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	2
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΑΚΟΗΣ	3
ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΟΡΓΑΝΟΥ CORTI.....	13
ΧΑΣΜΟΣΥΝΔΕΣΜΟΙ	22
ΑΙΤΙΕΣ ΒΑΡΗΚΟΪΑΣ	26
ΒΑΡΗΚΟΪΑ ΑΓΩΓΙΜΟΤΗΤΑΣ	26
ΝΕΥΡΟΑΙΣΘΗΤΗΡΙΑ ΒΑΡΗΚΟΪΑ	30
ΜΙΚΤΟΥ ΤΥΠΟΥ ΒΑΡΗΚΟΪΑ.....	38
ΨΥΧΟΓΕΝΗΣ ΒΑΡΗΚΟΪΑ	38
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ - ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΗΣ ΒΑΡΗΚΟΪΑΣ	39
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	45
ΣΚΟΠΟΣ	46
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	46
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	55
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	81
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	97
ΥΠΟΜΝΗΜΑΤΑ Α Β.....	99
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	106
ABSTRACT.....	109
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	111



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Περίπου 1 στα 1000 παιδιά νοσεί από σοβαρή βαρηκοΐα είτε εκ γενετής, είτε κατά τη διάρκεια της προομιλητικής του ηλικίας (Morton 1991). Νεότερες μελέτες υποστηρίζουν ότι 50% περίπου των περιπτώσεων αυτών, στις αναπτυγμένες χώρες, οφείλεται σε γενετικές ανωμαλίες (Magazita et al. 1993) θεωρώντας όμως δεδομένο ότι το ποσοστό αυτό συνεχώς θα αυξάνεται, καθώς βελτιώνονται οι παροχές στη δημόσια υγεία. Οδηγούμαστε λοιπόν σε μια συνεχόμενη μείωση του αριθμού των περιπτώσεων εκείνων βαρηκοΐας που μπορούν να οφείλονται σε λοιμώξεις είτε κατά την διάρκεια της ενδομητρίου κήσεως (μητρική προσβολή με άμεσο αντίκτυπο στο κυοφορούντα έμβρυο), είτε σε λοιμώξεις που προσβάλλουν τα άτομα από τις πρώτες ημέρες της ζωής τους, καθώς επίσης παρατηρείται μείωση των περιστατικών εκείνων που μπορεί σαν αιτία τους να πιθανολογείται η αλόγιστη χρήση ωτοτοξικών φαρμάκων. Σαφής όμως μείωση των περιστατικών βαρηκοΐας παρατηρείται επίσης όχι μόνο λόγω της δυνατότητάς μας στην πρόληψη και αποφυγή βαρηκοϊών οφειλόμενων σε περιγεννητικά αίτια, αλλά και στην έγκαιρη διάγνωση και καλλίτερη αντιμετώπιση παθήσεων που δύνανται να προκαλέσουν επίκτητη βαρηκοΐα.

ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

Το παρόν έγγραφο αποτελεί μέρος του προγράμματος και περιλαμβάνει πληροφορίες σχετικά με την υλοποίηση των έργων που περιλαμβάνονται στο πρόγραμμα. Η υλοποίηση των έργων θα πραγματοποιηθεί σύμφωνα με τον προϋπολογισμό που έχει εγκριθεί και σύμφωνα με τους όρους και τις προϋποθέσεις που ορίζονται στο παρόν έγγραφο.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Το παρόν έγγραφο αποτελεί μέρος του προγράμματος και περιλαμβάνει πληροφορίες σχετικά με την υλοποίηση των έργων που περιλαμβάνονται στο πρόγραμμα. Η υλοποίηση των έργων θα πραγματοποιηθεί σύμφωνα με τον προϋπολογισμό που έχει εγκριθεί και σύμφωνα με τους όρους και τις προϋποθέσεις που ορίζονται στο παρόν έγγραφο.

Το παρόν έγγραφο αποτελεί μέρος του προγράμματος και περιλαμβάνει πληροφορίες σχετικά με την υλοποίηση των έργων που περιλαμβάνονται στο πρόγραμμα. Η υλοποίηση των έργων θα πραγματοποιηθεί σύμφωνα με τον προϋπολογισμό που έχει εγκριθεί και σύμφωνα με τους όρους και τις προϋποθέσεις που ορίζονται στο παρόν έγγραφο.



ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΑΚΟΗΣ

Οι βλάβες της ακοής φαίνεται να είναι μια από τις πιο γνωστές και παλαιότερες νόσους του ανθρώπου. Τα πρώτα γραπτά κείμενα για την ακοή ήταν γραμμένα με τη σφηνοειδή γραφή των Σουμερίων (6000-3000 π.Χ.), στα οποία η ακοή αναφέρονταν ως το όργανο της ακοής και της θέλησης (Feldmann 1970). Η πρώτη αναφορά σε βαρηκοΐες βρίσκεται στο Wen (2697 π.Χ.) που θεωρείται το αρχαιότερο γνωστό ιατρικό βιβλίο. Ως συγγραφέας θεωρείται ο Huang Ti ή Κίτρινος Αυτοκράτορας και στο βιβλίο αυτό γίνονται αναφορές και στα αίτια αλλά και στη θεραπεία της βαρηκοΐας συμπεριλαμβανομένης εκείνης με βελονισμό (Wen 1966). Δύο Αιγυπτιακοί πάπυροι, των Ebers και Hearst (1550 π.Χ.), παραθέτουν περιγραφές παθήσεων των αυτιών και βαρηκοΐας. Οι δύο πάπυροι αυτοί θεωρείται ότι είναι συλλογή γραπτών από το 3000 π.Χ. ενισχύοντας το γεγονός ότι η πρακτική ιατρική ήκμασε στις πρώτες αιγυπτιακές δυναστείες (Bekesy και Rosenblith 1948). Βαρηκοΐες και σχετικά με τη θεραπεία αυτών αναφέρονται και στην Καινή Διαθήκη από τους Ευαγγελιστές Ματθαίο (11:15) “και κωφοί ακούουσι”, και Μάρκο (Κεφ. Η,32,33,35) “και ευθέως διηνοιχθησαν αυτού οι ακοαί”.

Η γνώση όμως της ανατομικής και φυσιολογίας του αυτιού, καθώς και οι πρώτες προσπάθειες θεραπευτικής αντιμετώπισης των παθήσεών του, περιορίζονταν κυρίως σε φιλοσοφικές σκέψεις και δοξασίες που πρώτοι εξέφρασαν Έλληνες φιλόσοφοι. Ο Πυθαγόρας (580-500 π.Χ.), Έλληνας μαθηματικός και φιλόσοφος, ήταν ο πρώτος που υποστήριξε ότι ο ήχος ήταν μια δόνηση. Κατά συνέπεια η ακοή εξαρτιόταν από την αντίληψη αυτής της δόνησης μέσω του αυτιού. Ο Αλκμέων ο Κροτωνιάτης (525 π.Χ.), που θεωρείται πραγματικός πατέρας της Ιατρικής, αναφέρει στην περί ακοής θεωρία του ότι “ακούειν μεν φυσεί τοίς ωσί, διότι κενόν εν αυτοίς ενυπάρχει. Τούτο γάρ ηχείν, φθέγγεσθαι δέ τω κοίλω το αέραν δ’ αντηχείν”. Ο Δημόκριτος γνωρίζει το κενό ή το κοίλο του αυτιού και τον έξω χιτώνα του, δηλαδή τον τυμπανικό υμένα. Κατά τον Εμπεδοκλή (504-443 π.Χ.), διαταραχή του αέρα του περιβάλλοντος προκαλούσε διαταραχή της ίδιας φύσεως στον αέρα εντός της κοιλότητας του μέσου αυτιού, και με αυτόν τον τρόπο γινόταν αντιληπτή η εξωτερική κίνηση του αέρα που αποτελούσε τον ήχο. Ο Πλάτωνας (427-374 π.Χ.) πίστευε ότι αυτός ο “εσωτερικός αέρας” εμφυτευόταν

μόνιμα κατά την διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής, πράγμα που επιβεβαίωσε ο μεγάλος Σταγειρίτης φιλόσοφος Αριστοτέλης (384-322 π.Χ.). Ο Ιπποκράτης (460-377 π.Χ.) δίδασκε ότι τα οστά στο εσωτερικό του κρανίου μετέφεραν τις δονήσεις άμεσα στον εγκέφαλο. Στο “περί σαρκών” σύγγραμμά του, σε σχετικό χωρίο αναφέρει: “Ακούει δε διά τόδε, τά τρήματα των ουάτων προσήκει προς οστέον σκληρόν τέ και ξηρόν όμοιον λίθο, τούτο δε, πέφυκε προς οστέον κοίλωσις σπαραγγώδης (πιθανώς να εννοεί τον λαβύρινθο). Οί δε ψόφοι απερείδονται προς το σκληρόν, το δε οστέον το κοίλον επηχεί δια του σκληρού. Το δε δέρμα το προς την ακοή προς το οστέω τω σκληρώ λεπτόν έστιν ώσπερ αράχνιον, ξηρότατον του άλλου δέρματος (πιθανώς να εννοεί τον τυμπανικό υμένα). Τεκμήρια δε πολλά, ότι ξηρότατον ηχεί μάλιστα.. Όταν δε μέγιστον ηχήση τότε μάλιστα ακούομεν..... τα δε ηχέοντα ακοήν ποιεί” (Sigerist και Wever 1949). Ο Έλληνας Γαληνός (130-200 μ.Χ.) από την Πέργαμο της Μικράς Ασίας περιέγραψε τόσο το πτερύγιο και τον έξω ακουστικό πόρο, που κατέληγε στον τυμπανικό υμένα, όσο και την κοιλότητα του μέσου αυτιού. Αλλά η μεγαλύτερη συμβολή του ήταν η περιγραφή του ακουστικού νεύρου (αν και λανθασμένα πίστευε ότι αποτελούσε κλάδο του τριδύμου νεύρου) και η πορεία του από το αυτί στον εγκέφαλο μέσω ενός τρήματος που σήμερα ονομάζουμε έσω ακουστικό πόρο. Είναι από τους πρώτους που αναφέρονται στον λαβύρινθο και τονίζει επίσης ότι τα νεύρα είναι εκείνα που μεταβιβάζουν την αίσθηση ακοής στον εγκέφαλο. Βλάβη δε σε αυτά είναι ικανή και αναγκαία για να προκαλέσει βαρηκοΐα (Boring 1942). Το 15ο αιώνα μ.Χ. η πρόοδος στην ανατομία του αυτιού δίνει νέα ώθηση στις γνώσεις μας για την ακοή πέρα από εκείνες των αρχαίων Ελλήνων γιατρών και φιλοσόφων. Ο Βέλγος ανατόμος Andreas Versalius το 1543 ήταν ο πρώτος που περιέγραψε την ανατομική του μέσου αυτιού και ειδικότερα την σφύρα και τον άκμονα, ενώ λίγα χρόνια αργότερα ο Fillipo Ingrassia ανακαλύπτει τον αναβολέα και περιγράφει τις 2 θυρίδες, τον κοχλία και τους ημικύκλιους σωλήνες (Garrison et al. 1961). Ο Gabriello Fallopio το 1561 ανοίγει την ωοειδή θυρίδα και περιγράφει τον κοχλία, πιστεύοντας ότι εκεί βρίσκεται ο εμφυτευμένος αέρας που οι μεταγενέστεροι των αρχαίων Ελλήνων θεωρούσαν απαραίτητο για την ακοή, ενώ το 1853 ο Bartolommeo Eustachio περιγράφει την ακουστική σάλπιγγα και τον τείνοντα του τυμπάνου ακουστικό μύ. Σημαντικότερη και η συμβολή του Coiter που απορρίπτει τη θεωρία του εμφυτευμένου αέρα (Coiter 1573), ενώ μόλις το 1777 ο Γερμανός Meckel αποδεικνύει πειραματικά ότι

πράγματι στον κοχλία δεν υπάρχει εμφυτευμένος αέρας (θεωρία διάρκειας 2200 χρόνων) αλλά υγρό.

Χρειάστηκε πραγματικά πάρα πολύς χρόνος στην επιστημονική κοινότητα για να περιγράψει με ακρίβεια και σαφήνεια την πολύπλοκη λειτουργία και φυσιολογία του οργάνου της ακοής. Λειτουργία η οποία περιλαμβάνει τα εξής: Αρχικά τη μεταφορά του ήχου δια του έξω και μέσω ωτός στο έσω ούς. Στη συνέχεια μετασχηματισμό της μηχανικής ενέργειας του ήχου στο όργανο του Corti, σε βιοηλεκτρικά δυναμικά, τα οποία ερεθίζουν τις κεντρικές νευρικές απολήξεις του ακουστικού νεύρου και ταξινομούν τους ήχους, και τέλος την μεταβίβαση και ανάλυση των ήχων από το όργανο του Corti δια του ακουστικού νεύρου στο κεντρικό νευρικό σύστημα και αντίληψη αυτού (Σκεύας 2002).

Τα ηχητικά κύματα, όπως ήδη από τον 15 μ.Χ. αιώνα περιγράφει ο Δανός γιατρός Volcher Coiter, μεταβιβάζονται μέσω του έξω ακουστικού πόρου στο τυμπανοοσταριώδες σύστημα και το θέτουν σε παλμική κίνηση. Η κατασκευή του έξω ακουστικού πόρου είναι τέτοια ώστε η τυμπανική μεμβράνη να προφυλάσσεται αφ' ενός μεν από τις εξωτερικές μηχανικές κακώσεις, αφ' ετέρου δε από την πρόσπτωση σε αυτήν πολύ ισχυρών ηχητικών δονήσεων. Ταυτόχρονα στον έξω ακουστικό πόρο γίνεται ένας μερικός υποβιβασμός της συχνότητας των τόνων προς τα 2000 ή 3000 Hz λόγω αντήχησης. Από το τυμπανοοσταριώδες σύστημα η τυμπανική μεμβράνη είναι έτσι κατασκευασμένη και τοποθετημένη, ώστε η ηχητική ενέργεια των διαφόρων συχνοτήτων που προσπίπτουν σε αυτή (και κυρίως στις μέσες συχνότητες) να προσλαμβάνεται σχεδόν εξ' ολοκλήρου και μόνο ένα μικρό μέρος της ενέργειας να αντανακλάται προς τα έξω. Στη συνέχεια, με κινήσεις όμοιες εμβόλου, μεταδίδονται δε δια μέσου των ακουστικών οσταρίων στη βάση του αναβολέα και κατά συνέπεια στην περιλέμφο. Η μεταβίβαση των ηχητικών δονήσεων από κάθε περιοχή του τυμπανικού υμένα, υποβοηθείται από τους διάφορους συνδέσμους του μέσου ωτός και κυρίως από τον τείνοντα μύ, ο οποίος ρυθμίζει την τάση του τυμπανικού υμένα. Η ένταση των ηχητικών κυμάτων κατά την μεταφορά τους από το τυμπανοοσταριώδες σύστημα στην ωοειδή θυρίδα αυξάνει κατά 22 φορές, ενώ συγχρόνως ελαττώνεται το εύρος τους. Αυτό επιτυγχάνεται αφ' ενός μεν λόγω της διαφοράς σχέσης μεγέθους της επιφάνειας του τυμπάνου και της βάσης του αναβολέα η οποία είναι 17:1, αφ' ετέρου δε, ο συνδυασμός σφύρας και άκμονα ενεργώντας σαν ένας ενιαίος μοχλός, του οποίου το υπομόχλιο βρίσκεται στο χείλος του τυμπανικού υμένα και αυξάνει την ισχύ της

κίνησης περίπου κατά 1,3 φορές. Έτσι ένα ηχητικό κύμα το οποίο προσπίπτει στην τυμπανική μεμβράνη μεταδίδεται στην περιλέμφο της αιθούσης και εν συνεχεία στον κοχλία με πίεση 22 φορές μεγαλύτερη από αυτήν που προσέπεσε στον τυμπανικό υμένα. Η αύξηση αυτής της πίεσης είναι αναγκαία γιατί όπως είναι γνωστό η αδράνεια των υγρών είναι μεγαλύτερη από την αδράνεια του αέρα και επομένως για να προκληθεί δόνηση του υγρού απαιτείται πολύ μεγαλύτερη πίεση.

Το μέσο ους μεταδίδει τα ηχητικά κύματα προς το έσω ους, δια μέσου στερεού φορέα, παρέχοντάς μας μεγάλη ηχητική ενέργεια η οποία θα χάνονταν αν η μετάδοση γινόταν κατευθείαν από τον αέρα στη περιλέμφο. Και αυτό διότι όταν ένα ηχητικό κύμα προσπίπτει σε υγρή επιφάνεια, αντανακλάται και χάνει ποσοστό ενέργειας έως και 99% από την κινητική του ενέργεια.

Τέλος η περιλέμφος τίθεται σε παλμική κίνηση, μια που τα υγρά είναι ασυμπίεστα, λόγω της ελαστικότητας και της κινητικότητας της δευτερεύουσας τυμπανικής μεμβράνης, η οποία αποφράσσει την στρογγυλή θυρίδα και επιτρέπει έτσι την δημιουργία ενός κύματος λέμφου από την ωσειδή προς την στρογγυλή θυρίδα. Η καλή λειτουργία των 2 θυρίδων εξασφαλίζεται αφ' ενός μεν γιατί η τυμπανική μεμβράνη αποκλείει την απευθείας πρόσπτωση των ηχητικών κυμάτων στην στρογγυλή θυρίδα και την δημιουργία αντιρροπιστικού κύματος, αφ' ετέρου δε γιατί το ασθενές κύμα, το οποίο παράγεται στον αέρα του κοίλου του τυμπάνου από την δόνηση του τυμπανικού υμένα, προσπίπτει στη στρογγυλή θυρίδα με διαφορά φάσης και έτσι, όχι μόνο δε εμποδίζει, αλλά ενισχύει την κίνηση της λέμφου.

Σε αντιστάθμιση του μηχανισμού ενίσχυσης της έντασης των ήχων δια του τυμπανοοσταριώδους συστήματος, υπάρχει και ένας μηχανισμός προστασίας του έσω ωτός από την επίδραση των πολύ έντονων ήχων. Ο μηχανισμός αυτός προκαλείται αντανακλαστικά από το κεντρικό νευρικό σύστημα, μετά από λανθάνοντα χρόνο περίπου 40 msec και επιτυγχάνεται με τη δράση των 2 μυών του μέσου ωτός, του τείνοντα το τύμπανο μύς και του μύς του αναβολέα. Οι μύς αυτοί ως γνωστόν δρούν ανταγωνιστικά μεταξύ τους και ο μεν τείνων το τύμπανο έλκει τη λαβή της σφύρας προς τα μέσα, ο δε μύς του αναβολέα έλκει τον αναβολέα προς τα έξω. Έτσι προκαλούν καθήλωση της ακουστικής αλύσου με συνέπεια αφ' ενός μεν την εξασθένηση των πολύ έντονων δονήσεων της ακουστικής αλύσου, αφ' ετέρου δε την αποφυγή παρατεταμένων δονήσεων, οι οποίες θα ήταν πολύ μειονεκτικές για τη μεταβίβαση του ήχου. Τα αντανακλαστικά

αυτά παρουσιάζονται πάντα αμφοτερόπλευρα, έστω και αν ο ήχος ενεργεί στο ένα αυτί. Η εξασθένηση της έντασης των ήχων, η οποία επιτυγχάνεται με το αντανακλαστικό αυτό, είναι της τάξεως των 30-40 dB, μείωση η οποία αντιστοιχεί περίπου στη διαφορά ανάμεσα στον ψίθυρο και τον ήχο της δυνατής φωνής.

Η μεταβίβαση του ήχου δια των οστών γίνεται κυρίως από τα οστά του κρανίου από την ακουστική αλυσίδα λόγω της αδράνειάς της και την αδράνεια της κάτω γνάθου, η οποία προκαλεί ακουστικές δονήσεις στον έξω ακουστικό πόρο. Ταυτόχρονα προκαλούνται ακουστικές δονήσεις στη λέμφο του κοχλίου και την βασική μεμβράνη.

Η μαστοειδής απόφυση χρησιμεύει σαν αποθήκη αέρα αμβλύνοντας έτσι απότομες μεταβολές της πίεσής του στο μέσο ούς, η δε ευσταχιανή σάλπιγγα εξασφαλίζει την εξίσωση της πίεσης του μέσου ωτός με την ατμοσφαιρική πίεση.

Στη συνέχεια οι ηχητικές δονήσεις του τυμπανοοσταριώδους συστήματος με κινήσεις του αναβολέα στην ωοειδή θυρίδα, υπό μορφή σφραγίδας, προκαλούν κυματοειδείς κινήσεις της περιλέμφου στην αιθουσαία κλίμακα και παράλληλα μια απόθεση της βασικής μεμβράνης (προς την τυμπανική κλίμακα) η οποία μεταδίδεται με μορφή ταξιδεύοντος κύματος από τον αναβολέα μέχρι το ελικότρημα (υδροδυναμική θεωρία κατά Bekesy και Ranke).

Ανάλογα με τη συχνότητα του ήχου, το πλάτος του ταξιδεύοντος κύματος αυξάνει συνεχώς κατά την διάρκεια της επέκτασής του έως μια ορισμένη θέση, φθάνει στη μέγιστη τιμή του σε σημείο, που εξαρτάται από τη συχνότητα του ηχητικού κύματος και στη συνέχεια υποχωρεί γρήγορα με τρόπο όμοιο των κυμάτων της θάλασσας που φθάνουν σε μια ομαλή ακτή. Έτσι, με βάση τη θέση της μέγιστης δόνησης της βασικής μεμβράνης, γίνεται η ανάλυση και ο διαχωρισμός των τόνων στις διάφορες συχνότητες. Κάθε λοιπόν συχνότητα αντικατοπτρίζεται σε μια θέση της βασικής μεμβράνης ανάλογα με το μέγιστο πλάτος του κύματος, το οποίο προκαλεί. Δονήσεις υψηλών συχνοτήτων έχουν το μέγιστο πλάτος κοντά στον αναβολέα, στη βάση του κοχλίου, ενώ δονήσεις με χαμηλή συχνότητα έχουν το μέγιστο πλάτος κοντά στο ελικότρημα στην κορυφή του κοχλίου.

Η συμπεριφορά αυτή στη λειτουργία της βασικής μεμβράνης οφείλεται στις 20.000 περίπου βασικές ίνες που την αποτελούν και που εκτείνονται από το οστέινο ελικοειδές πέταλο έως το εξωτερικό τοίχωμα. Οι ίνες αυτές είναι στερεές και ελαστικές σαν καλάμια, είναι δε ελεύθερες μόνο στο ένα άκρο τους και δονούνται

όπως οι μπαλένες μιας αρμόνικας. Το μήκος τους αυξάνει προοδευτικά από τη βάση του κοχλίου προς το ελικοειδές τμήμα και από 0,04 mm που είναι στη βάση φθάνει τα 0,5 mm στο ελικότρημα (παρατηρείται δηλαδή αύξηση της τάξεως των 12 φορές), ενώ η διάμετρός τους ταυτόχρονα ελαττώνεται, πάντα προς την ίδια κατεύθυνση, με αποτέλεσμα η συνολική τους δυσκαμψία να μειώνεται περισσότερο από 100 φορές. Έτσι οι δύσκαμπτες κοντές ίνες, κοντά στον κοχλίο δονούνται με μεγάλη συχνότητα, ενώ οι μακριές ευλύγιστες ίνες κοντά στο ελικοειδές τμήμα δονούνται με μικρή συχνότητα.

Εκτός όμως από τις διαφορές στο μήκος και την ευκαμψία τους, οι ίνες της βασικής μεμβράνης διαφέρουν και ως προς την φόρτισή τους στη μάζα του υγρού το οποίο περιέχει ο κοχλίας. Όταν δηλαδή μια περιοχή της μαζικής μεμβράνης δονείται προς την μια ή προς την άλλη κατεύθυνση, θα πρέπει να μετατοπίζεται ταυτόχρονα και το υγρό το οποίο υπάρχει ανάμεσα στη δονούμενη μεμβράνη και τις 2 θυρίδες. Για τις ίνες λοιπόν της βασικής μεμβράνης, οι οποίες βρίσκονται κοντά στη βάση του κοχλίου, η συνολική μάζα του υγρού η οποία μετατοπίζεται είναι μικρή σε σύγκριση με εκείνη η οποία αντιστοιχεί στις ίνες οι οποίες δονούνται κοντά στο ελικότρημα. Η διαφορά αυτή ευνοεί επίσης την υψίσυχη δόνηση κοντά στις θυρίδες και την χαμηλόσυχη δόνηση κοντά στο ελικότρημα. Έτσι, λόγω της διαφοράς δυσκαμψίας και φόρτισης των βασικών ινών, η ηχώ της βασικής μεμβράνης είναι υψίσυχη κοντά στη βάση και χαμηλόσυχη κοντά στη κορυφή του κοχλίου. Κάθε συχνότητα ήχου προκαλεί διαφορετικό τύπο δόνησης της βασικής μεμβράνης και ανάλογα με το μέρος αυτής που τίθεται σε μέγιστη παλμική δόνηση, επιτυγχάνεται η αντίληψη αλλά και ο διαχωρισμός των συχνοτήτων του ήχου στο αυτί.

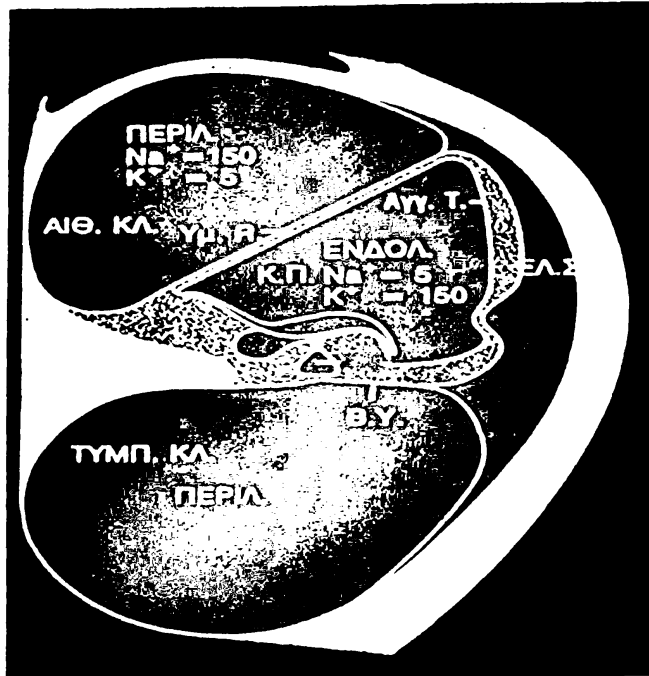
Σε κάθε απώθηση της βασικής μεμβράνης μετακινείται αναγκαστικά και το όργανο του Corti, το οποίο μετατρέπει τις κινήσεις του βασικού υμένα σε βιοηλεκτρικά δυναμικά και νευρικές ώσεις. Η λειτουργία αυτή γίνεται στα έσω και έξω τριχωτά κύτταρα, τα οποία ως γνωστόν περιβάλλονται από ένα πλέγμα νευρικών απολήξεων και ξεκινούν από το ελικοειδές γάγγλιο της απράκτου του κοχλίου (Σκεύας 2002). Από τους στοιχούς των τριχών των έξω τριχωτών κυττάρων, μόνο ο εξωτερικός στοιχός, δηλ. εκείνος που είναι πιο μακριά από την άτρακτο, έρχεται σε επαφή με τον καλυπτήριο υμένα (Kimura 1966). Οι τρίχες από τους υπόλοιπους στοιχούς καθώς και εκείνες των έσω τριχωτών κυττάρων είναι πιο κοντές και δεν έρχονται σε επαφή με τον καλυπτήριο υμένα (Sproendlin 1966). Αν η

κάμψη των τριχών είναι το κρίσιμο ερέθισμα για τον ερεθισμό των τριχωτών κυττάρων, τότε ο ερεθισμός δεν θα είναι ο ίδιος αν αυτές κάμπτονται προς την άτρακτο ή απομακρύνονται από αυτήν. Όταν π.χ. ο βασικός υμένας κινείται προς τα κάτω (δηλ. προς την τυμπανική κλίμακα) η σχετική κίνηση ολίσθησης μεταξύ βασικού και καλυπτήριου υμένα είναι τέτοια ώστε ο καλυπτήριος υμένας παρεκτοπίζεται προς την άτρακτο και οι τρίχες κάμπτονται και αυτές προς την ίδια κατεύθυνση. Δεδομένου ότι μόνο ο εξωτερικός στοίχος έρχεται σε επαφή με τον καλυπτήριο υμένα, κατά την κάμψη των στοίχων των τριχών αυτού θα ωθήσουν τους κεντρικότερους στοίχους που θα καμφθούν και αυτοί προς την άτρακτο. Στην αντίθετη περίπτωση που ο βασικός υμένας κινείται προς την αιθουσαία κλίμακα, η σχετική κίνηση μεταξύ δικτυωτού και καλυπτήριου υμένα είναι τέτοια ώστε ο καλυπτήριος υμένας κινείται προς την αγγειώδη ταινία και επομένως και ο εξωτερικός στοίχος των υψηλότερων τριχών κάμπτεται μακριά από τον κεντρικό άξονα του κοχλίου. Στην περίπτωση αυτή όμως, οι άλλοι στοίχοι των τριχών είναι απίθανο να ακολουθήσουν όλη την έκταση της διαδρομής γιατί η κάθε τρίχα είναι ανεξάρτητη η μια από την άλλη και οι παρακείμενες μπορούν να ωθήσουν αλλά όχι να έλκονται αμοιβαία. Ακόμη και αν γίνει παραδεκτή κάποια σύνδεση των παρακείμενων τριχών μέσω των μορίων βλεννοσακχαριτών που βρίσκονται στο μεταξύ των τριχών διάστημα, πάλι είναι απίθανο να επιτευχθεί πλήρης συμμετρία κινήσεων ώθησης και έλξης. Πιστεύεται ότι οι τρίχες των εσωτερικών στοίχων των έξω τριχωτών κυττάρων, που δεν έχουν επαφή με τον καλυπτήριο υμένα, κάμπτονται με τον ίδιο τρόπο όπως και οι τρίχες των έσω τριχωτών κυττάρων. Είναι επίσης γνωστό ότι οι τρίχες των έσω τριχωτών κυττάρων δεν έχουν επαφή με τον καλυπτήριο υμένα. Η κάμψη τους οφείλεται σε μια ιξώδη δύναμη που δρά σε αυτές και είναι επακόλουθο της ροής της ενδολέμφου που τις περιβάλλει. Η κίνηση ολίσθησης θέτει σε κίνηση την ενδολέμφο που περικλείεται μεταξύ των δύο αυτών επιφανειών και το ιξώδες (εσωτερική τριβή) της ενδολέμφου εξασκείται πάνω στις τρίχες με αποτέλεσμα την κάμψη αυτών. Η ιξώδης δύναμη είναι ανάλογη με την ταχύτητα της ενδολέμφου.

Συμπερασματικά λοιπόν, ο μηχανισμός ερεθισμού των δύο ομάδων των τριχωτών κυττάρων διαφέρει ριζικά. Τα έξω τριχωτά κύτταρα κυρίως ερεθίζονται από την άμεση παρεκτόπιση των υψηλότερων τριχών του εξωτερικού στοίχου. Ο ερεθισμός αυτός είναι βασικά ασύμμετρος αλλά αρκετά αποτελεσματικός στις χαμηλού πλάτους μετατοπίσεις. Τα έσω τριχωτά κύτταρα ερεθίζονται από ιξώδεις

δυνάμεις της ενδολέμφου που περιβάλλει τις τρίχες. Οι δυνάμεις αυτές είναι μάλλον συμμετρικές, αλλά γίνονται σημαντικές μόνο σε υψηλές στάθμες διέγερσης. Κατά συνέπεια, υπάρχει βασική διαφορά όχι μόνο στον τρόπο, αλλά και στον βαθμό ερεθισμού των δύο ομάδων των τριχωτών κυττάρων. Είναι επίσης γνωστές οι διαφορές στη θέση τους σε σχέση με την κίνηση του βασικού υμένα. Τα έξω τριχωτά κύτταρα βρίσκονται στο τμήμα του βασικού υμένα το οποίο κινείται ελεύθερα από το ταξιδεύον κύμα, ενώ τα έσω τριχωτά κύτταρα βρίσκονται στο άκρο του οστέινου ελικοειδούς πετάλου δηλ. στο ακίνητο τμήμα του βασικού υμένα.

Οι νευρικές ακουστικές ίνες δεν αντιδρούν άμεσα στη μηχανική κάμψη των τριχών των τριχωτών κυττάρων. Για την έναρξη των νευρικών ώσεων στις ίνες του κοχλιακού νεύρου είναι υπεύθυνα τα τριχωτά κύτταρα που θεωρούνται ως βιολογικοί μετατροπείς και μετατρέπουν την μηχανική ενέργεια σε άλλο τύπο ενέργειας. Πιθανολογείται ότι η μετατροπή αυτή συνίσταται στην απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών κάτω από τον έλεγχο βιοηλεκτρικών δυναμικών. Το σώμα των τριχωτών κυττάρων είναι βυθισμένο μέσα σε περιλέμφο, ενώ οι τρίχες φθάνουν δια μέσου του δικτυωτού υμένα στη μέση κλίμακα, όπου περιβάλλονται από ενδολέμφο. Η συγκέντρωση ιόντων στα δύο αυτά υγρά είναι διαφορετική, με $[K^+] = 150 \text{ mEq/l}$ και $[Na^+] = 5 \text{ mEq/l}$ στην ενδολέμφο, ενώ παρατηρούνται οι αντίστοιχες $[K^+] = 5 \text{ mEq/l}$ και $[Na^+] = 150 \text{ mEq/l}$ στην περιλέμφο της αιθουσαίας και τυμπανικής κλίμακας (εικόνα 1). Μια ιοντική αντλία διατηρεί σταθερή την ισορροπία των ιόντων κατά μήκος της κυτταρικής μεμβράνης με τρόπο ώστε το δυναμικό στο κατώτερο μέρος του κυττάρου, σε κατάσταση ηρεμίας, να είναι πάντα αρνητικό.



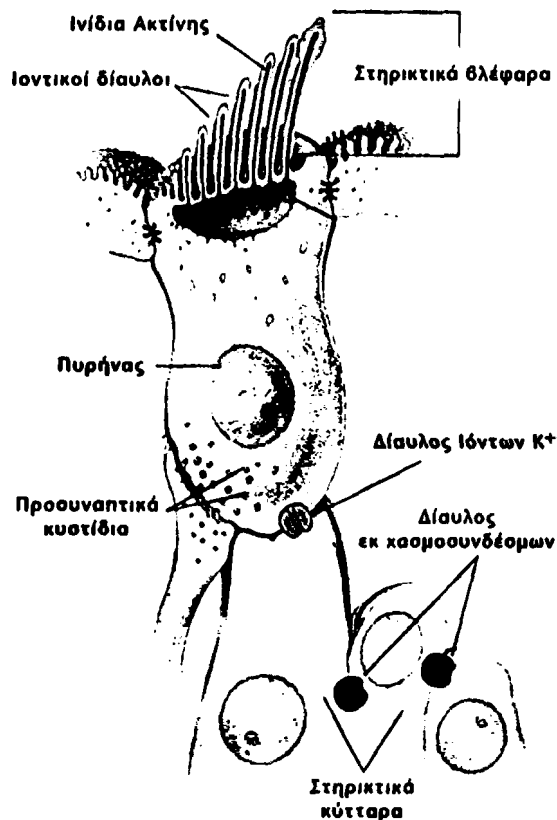
Εικόνα 1: ιοντική σύνθεση περιλέμφου και ενδολέμφου.

Η κάμψη των τριχών κατά την ακτινωτή κατεύθυνση, δηλ. προς την αγγειώδη ταινία, έχει σαν αποτέλεσμα την διάνοιξη διαύλων που βρίσκονται στην κορυφή των τριχών (εικόνα 2) (Jaramillo και Hudsprth 1991) διαμέσου των οποίων διέρχονται $[K^+]$ (Gitter 1992). Η εισροή των θετικών ιόντων $[K^+]$ προκαλεί εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης στο ανώτερο τμήμα της και το διερχόμενο κύμα δυναμικού διαχέεται ταχέως στη βάση του τριχωτού κυττάρου όπου υπάρχουν διάλυτοι ασβεστίου $[Ca^{2+}]$. Κατά τη διάρκεια της εκπόλωσης, οι διάλυτοι αυτοί ανοίγουν και ιόντα ασβεστίου εισέρχονται επίσης στη βάση του τριχωτού κυττάρου (Crawford 1991). Κατά τρόπο που δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί, τα ιόντα $[K^+]$ επηρεάζουν τα προσυναπτικά κυστίδια που απελευθερώνουν το περιεχόμενό τους στο συναπτικό χώρο μεταξύ της κυτταρικής μεμβράνης και των δενδριτών των κεντρομόλων ακουστικών νευρικών ιών, με αποτέλεσμα την πυροδότηση των νευρικών ιών και τη δημιουργία νευρικών ώσεων που μεταφέρονται δια της ακουστικής οδού στον ακουστικό φλοιό (Eybalin 1993).

Κίνηση των τριχών μακριά από την αγγειώδη ταινία προς την άτρακτο κλείνει τους διαύλους για τα ιόντα $[K^+]$ και οδηγεί σε υπερπόλωση των τριχωτών κυττάρων. Η υπερπόλωση των κυττάρων έχει σαν αποτέλεσμα το κλείσιμο των διαύλων ασβεστίου και έτσι αναστέλλεται η έναρξη της διαδικασίας για τον ερεθισμό των ιών του κοχλιακού νεύρου. Όταν τα τριχωτά κύτταρα βρίσκονται σε κατάσταση ηρεμίας, λίγοι διάλυτοι ασβεστίου ανοίγουν και κλείνουν αυτόματα, με

αποτέλεσμα την ύπαρξη νευροδιαβιβαστών σε ποσότητα αρκετή ώστε δημιουργείται αυτόματος αριθμός πυροδότησης των ακουστικών νευρώνων (Eybalin και Altschuler 1990).

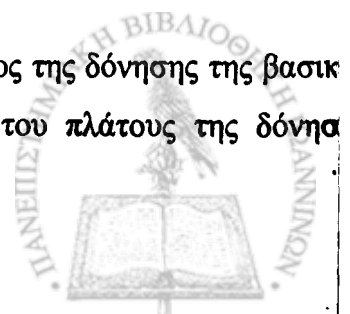
Ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα είναι η μεγάλη ευαισθησία και η ταχύτητα αντίδρασης που παρουσιάζουν τα τριχωτά κύτταρα. Αναφέρεται, από πειράματα που έχουν γίνει σε ζώα, ότι στα τριχωτά κύτταρα προκαλείται μεταβολή δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης με κίνηση των τριχών της τάξης των τρισεκατομμυριοστών του μέτρου, ενώ η αντίδραση στην κάμψη των τριχών αρχίζει μέσα σε λίγα δέκατα του εκατομμυριοστού του δευτερολέπτου.



Εικόνα 2: ιοντικοί διάυλοι που ανοίγουν κατά την διάρκεια της κάμψης των τριχών προ την διεύθυνση της διέγερσης με ταυτόχρονη απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών υπό τον έλεγχο βιοηλεκτρικών δυναμικών με αποτέλεσμα τη γένεση νευρικών ώσεων.

Κατά συνέπεια η μέθοδος που χρησιμοποιεί το νευρικό σύστημα για αναγνώριση τις διάφορες συχνότητες των ήχων, βασίζεται στον προσδιορισμό της θέσης της βασικής μεμβράνης, η οποία διεγείρεται περισσότερο. Αυτό ονομάζεται αρχή της θέσης για τον προσδιορισμό των συχνοτήτων.

Η ένταση του ήχου προσδιορίζεται από το πλάτος της δόνησης της βασικής μεμβράνης και των τριχωτών κυττάρων. Η αύξηση του πλάτους της δόνησης

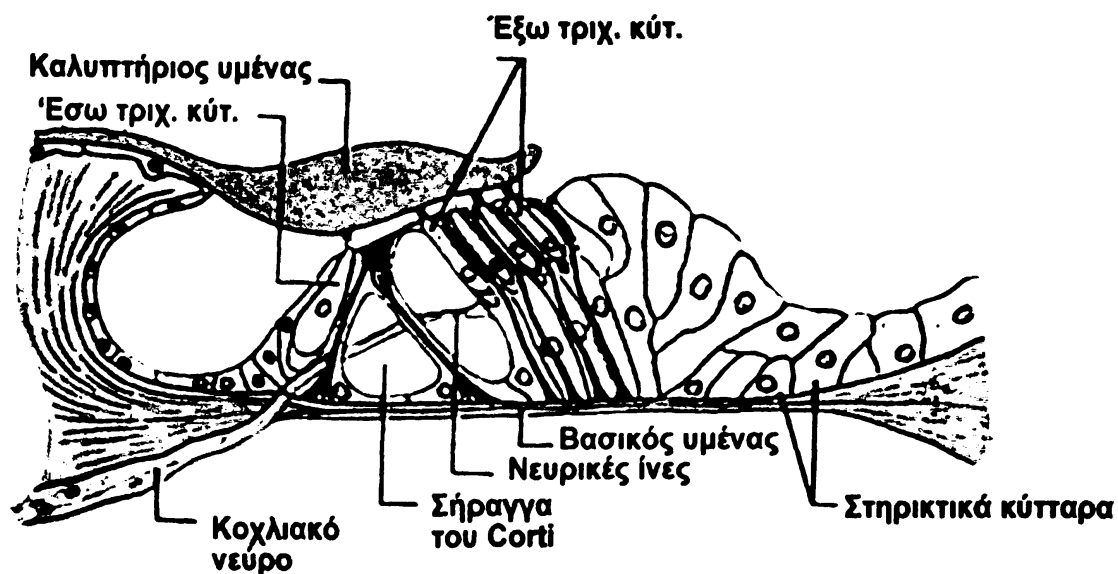


διεγείρει τις νευρικές απολήξεις με πιο γρήγορο ρυθμό και προκαλεί διέγερση όλο και περισσότερων τριχωτών κυττάρων στις περιοχές της δόνησης της βασικής μεμβράνης, με αποτέλεσμα την άθροιση και την μεταβίβαση των ώσεων δια μέσου πολλών ή λίγων νευρικών ινών (Σκεύας 2002).

ANATOMIA TOY ΟΡΓΑΝΟΥ CORTI

Το όργανο του Corti αποτελείται από τα νευροαισθητήρια ή τριχωτά κύτταρα και από τα στηρικτικά κύτταρα. Στηρίζεται στο βασικό υμένα και προβάλλει μέσα στη μέση κλίμακα, εκτείνεται σε όλο το μήκος του κοχλιακού πόρου και η εμφάνισή του αλλάζει κατά μήκος του κοχλία.

Τα στηρικτικά κύτταρα διακρίνονται στα στυλοειδή, του Deiters, του Hensen, του Claudius και του Boettcher (εικόνες 3, 4).



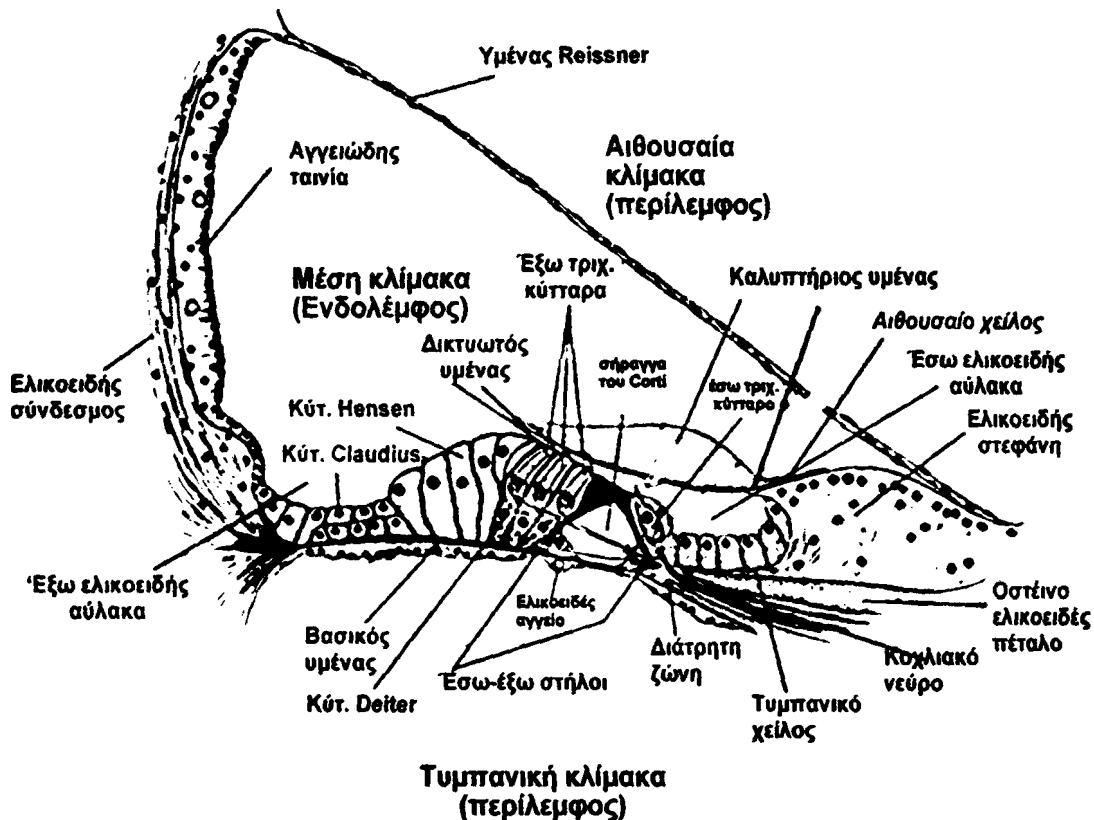
Εικόνα 3: όργανο του Corti.

Τα στυλοειδή κύτταρα είναι επιμήκη, προσφύονται στον βασικό υμένα και προς τα άνω συγκλίνουν σχηματίζοντας την αψίδα του Corti. Οριοθετούν δύο στοίχους, τον έσω και έξω στύλο, που αφορίζουν ευρεία μεσοκυττάρια κοιλότητα, τη σήραγγα του Corti. Οι κορυφές των στύλων κάμπτονται οριζόντια και αποτελούν τα κεφαλικά πέταλα, τα οποία συμβάλλουν στο σχηματισμό του δικτυωτού υμένα.

Τα φαλαγγικά κύτταρα του Deiters, που διακρίνονται σε έσω και έξω, είναι κυλινδρικά και στο κορυφαίο τμήμα τους έχουν σχήμα καπέλου, όπου περικλείεται η βάση των τριχωτών κυττάρων. Από το σημείο αυτό, το άνω ημιμόριο δημιουργεί

αποφυάδα που το οριζόντιο τελικό πετάλιό της, το κεφαλικό πέταλο, αποτελεί μέρος του δικτυωτού υμένα.

Τα κύτταρα του Hensen βρίσκονται εκτός των κυττάρων του Deiters και προς το μέρος του ελικοειδούς συνδέσμου. Επί τα εκτός τούτων βρίσκονται τα κύτταρα του Claudius και μεταξύ των κυττάρων αυτών βρίσκονται διάσπαρτα τα κύτταρα του Boettcher.



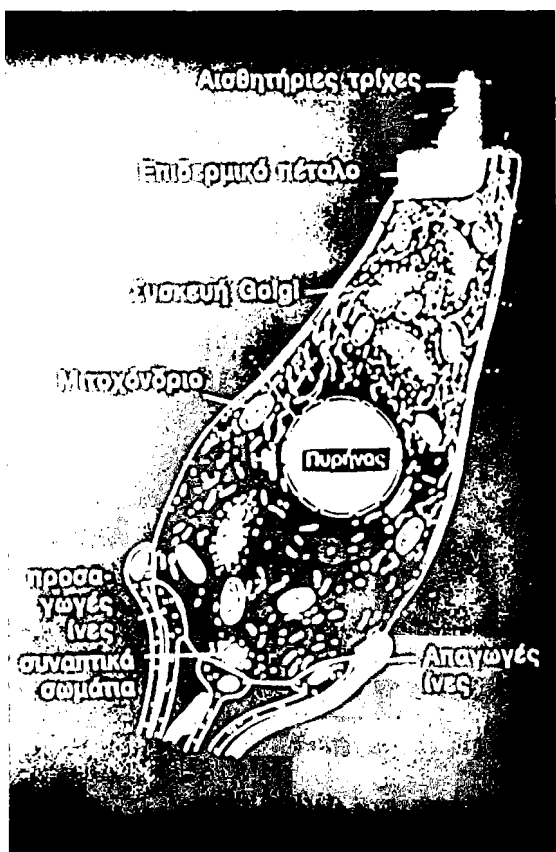
Εικόνα 4: όργανο του Corti.

Τα τριχωτά κύτταρα σε σχέση με τους στύλους διακρίνονται σε έσω και έξω. Τα έσω τριχωτά κύτταρα αποτελούν ένα στοίχο και ο αριθμός τους είναι 3.000 περίπου. Έχουν σχήμα φιαλοειδές, περιβάλλονται σχεδόν εξ'ολοκλήρου από τα στηρικτικά κύτταρα (εικόνες 4, 5) και το μέγεθός τους δε μεταβάλλεται σε όλο τον επιμήκη άξονα του κοχλία. Από το άνω άκρο τους, που παρουσιάζει πάχυνση της μεμβράνης, το επιδερμικό πέταλο, προέχουν περίπου 50-60 τρίχες (στερεοσίλια) που είναι διατεταγμένες σε τρεις ελαφρά κυκλοτερείς στοίχους. Οι τρίχες του κάθε τριχωτού κυττάρου αυξάνουν σε ύψος κατά μήκος του ακτινωτού άξονα των κυττάρων. Ο μέσος όρος του ύψους των τριχών κατά τον επιμήκη άξονα του κοχλία αυξάνει από 4,2 μm στη βάση σε 7,2 μm πλησίον της κορυφής του κοχλία. Το ύψος του σώματος των κυττάρων παραμένει σχετικά σταθερό. Κάθε στερεοσίλιο είναι

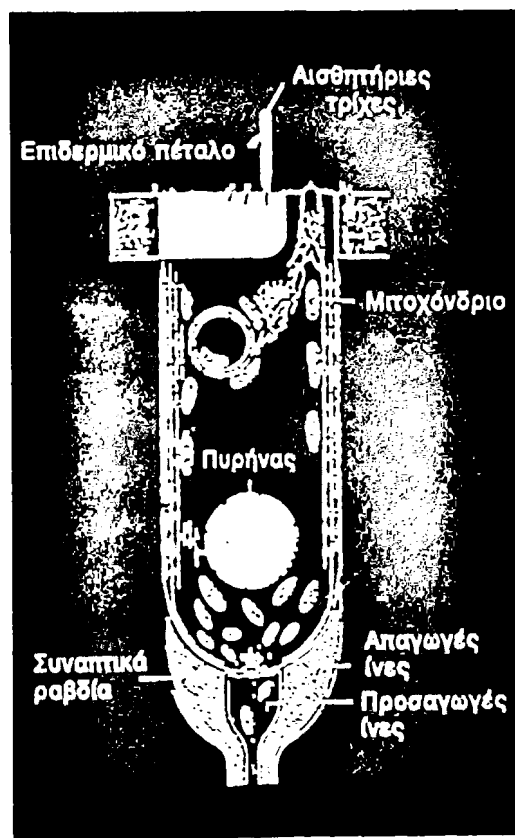
κυλινδρικό και έχει διάμετρο 0,2 μm . Η μεμβράνη που περιβάλλει την κάθε τρίχα είναι συνέχεια της κυτταρικής μεμβράνης αλλά η τρίχα είναι σχετικά άκαμπτη κυρίως λόγω των παραλλήλων ινιδίων που σχηματίζουν τον κορμό της. Η βάση των τριχών διαπερνά το επικυττάριο πέταλο που βρίσκεται κάτω από την πλασμαμεμβράνη, η οποία σχηματίζει την άνω επιφάνεια των κυττάρων. Όλες οι τρίχες των έσω τριχωτών κυττάρων συνδέονται μεταξύ τους δίκην γέφυρας με πολύ λεπτά ινίδια. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι οι τρίχες των έσω τριχωτών κυττάρων έρχονται σε επαφή με τον καλυπτήριο υμένα. Σε αντίθεση με τα άλλα αισθητήρια συστήματα, όπως το αιθουσαίο, της όσφρησης και της γεύσης, τα τριχωτά κύτταρα του κοχλίου δεν έχουν κινোসίλια. Πιθανολογείται ότι τα κινোসίλια παρατηρούνται μόνο κατά την εμβρυική περίοδο. Στη θέση του κινოსιλίου υπάρχει μικρός πόρος που διελαύνει το επικυττάριο πέταλο. Κάτω από τον πόρο και προς την άκρη του επικυττάριου πετάλου παρατηρείται πυκνή συγκέντρωση μιτοχονδρίων και η περιοχή αυτή είναι γνωστή με το όνομα **βασικό σώμα**. Η λειτουργία της περιοχής αυτής είναι άγνωστη. Ίσως αποτελεί μέρος μιας δίοδου χαμηλής αντίστασης δια της οποίας ενδοκυττάριας ουσίες των τριχωτών κυττάρων περνούν προς τον χώρο που περιβάλλει τις τρίχες ακριβώς κάτω από τον καλυπτήριο υμένα ή αντίθετα, ίσως είναι μια δίοδος δια της οποίας ορισμένα συστατικά του υγρού που περιβάλλει τις τρίχες περνούν μέσα στα κύτταρα. Ενώ το άνω μέρος των έσω τριχωτών κυττάρων χρησιμεύει για την μετατροπή της μηχανικής ενέργειας σε ηλεκτρομαγνητική, το κατώτερο μέρος χρησιμεύει για την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστικών ουσιών που θα ερεθίσουν τους δενδρίτες των ακουστικών νευρικών ινών. Αμέσως πίσω από την κυτταρική μεμβράνη, κατά μήκος της βάσης του κυττάρου, υπάρχει επίσης μεγάλη συγκέντρωση μιτοχονδρίων και πολλά υποστρόγγυλα προσυναπτικά σωμάτια.

Τα έξω τριχωτά κύτταρα, που ο αριθμός τους είναι περίπου 12.000, σχηματίζουν 3 ή 4 στοίχους και αφορίζονται προς την πλευρά της ατράκτου από τους έξω στύλους και προς την έξω πλευρά από τα κύτταρα του Hensen (εικόνες 4, 6, 8). Τα έξω τριχωτά κύτταρα έχουν σχήμα κυλινδρικό διαμέτρου 5 μm και το μήκος τους αυξάνει βαθμιαία κατά τον επιμήκη άξονα του κοχλίου από 20 μm που είναι στη βάση του και φθάνουν μέχρι τα 50 μm στο κορυφαίο άκρο του (εικόνα 6). Το άνω άκρο των κυττάρων καλύπτεται από το επικυττάριο πέταλο, από το οποίο προβάλλουν περίπου 100 τρίχες που είναι διατεταγμένες σε τρεις στοίχους σε σχήμα W (εικόνα 7). Οι κορυφές του σχήματος W είναι στραμμένες προς την

αγγειώδη ταινία. Η υφή των τριχών είναι περίπου η ίδια με εκείνη των έσω τριχωτών κυττάρων. Η μεταξύ των κορυφών του σχήματος W περιοχή είναι η μόνη που δεν καλύπτεται από επικυττάρια πέταλο. Στην περιοχή αυτή υπάρχει, όπως και στα έσω τριχωτά κύτταρα, ο πόρος και το βασικό σωματίο. Το μήκος των τριχών αυξάνει βαθμιαία από τον έσω στοίχο, που είναι βραχύτερες, προς τον εξωτερικό στοίχο, που είναι επιμηκέστερες. Επίσης το μήκος των τριχών αυξάνει από τη βασική έλικα του κοιλία, που είναι 2,5 μm, προς την κορυφαία που φθάνει περίπου τα 7,2 μm. Η διάμετρος της κάθε τρίχας είναι περίπου 0,15 μm. Οι κορυφές των επιμηκέστερων τριχών εκτείνονται μέσα σε αβαθή εντυπώματα της κάτω επιφάνειας του καλυπτηρίου υμένα και έτσι επιτυγχάνεται μηχανική επαφή μεταξύ αυτών και του καλυπτηρίου υμένα. Στο άνω άκρο των έξω τριχωτών κυττάρων υπάρχει σημαντική συγκέντρωση μιτοχονδρίων, σημείο ενδεικτικό μεγάλης μεταβολικής δραστηριότητας. Επίσης αντί των υποστρόγγυλων προσυναπτικών σωματιδίων, που υπάρχουν στα έσω τριχωτά κύτταρα, στη βάση των έξω τριχωτών κυττάρων υπάρχουν προσυναπτικά ραβδία. Μεταξύ των έξω τριχωτών κυττάρων και των κυττάρων του Deiters αφορίζονται ευρείς μεσοκυττάρια χώροι, το σύνολο των οποίων αποτελεί το χώρο του Nuel.



Εικόνα 5: έσω τριχωτό κύτταρο.



Εικόνα 6: έξω τριχωτό κύτταρο.





Εικόνα 7: στήλοι τριχιδίων σχήματος W άνω άκρων έξω τριχωτών κυττάρων.



Εικόνα 8: α) έξω τριχωτό κύτταρο σε ηρεμία.
β) έξω τριχωτό κύτταρο σε σύσπαση μετά από ερεθισμό.

Ο *δικτυωτός υμένας* σχηματίζεται από την άνω επιφάνεια των τριχωτών κυττάρων, που ενώνονται μαζί με τις φάλαγγες των κυττάρων του Deiters και τα κεφαλικά πέταλα των στύλων σε ορισμένες περιοχές καλούμενες συναπτόμενες ζώνες, δημιουργώντας ένα διάτρητο οριζόντιο πέταλο από το οποίο εξέρχονται οι τρίχες των τριχωτών κυττάρων.

Ο *καλυπτήριος υμένας* εκφύεται από το προς την άτρακτο χείλος της ελικοειδούς στεφάνης και εκτείνεται οριζόντια κατά μήκος του κοχλία και καλύπτει εκ των άνω την έσω ελικοειδή αύλακα και το όργανο του Corti. Επί της κάτω επιφάνειάς του και αντίκρυ των έσω τριχωτών κυττάρων εμφανίζει στιλπνή ταινία, την ταινία του Hensen. Κατά το έξω άκρο του πιθανώς συνάπτεται με τα έσω φαλαγγικά κύτταρα και τα κύτταρα της έσω αύλακας πλησίον της ταινίας του Hensen. Ο καλυπτήριος υμένας αποτελείται κυρίως από πολύ λεπτά ινίδια, πρωτεϊνικής σύστασης, που πιστεύεται ότι εκκρίνονται από το μέσο-οδοντικό επιθήλιο της ελικοειδούς στεφάνης.

Η *αιμάτωση του κοχλία* γίνεται από την κοχλιακή αρτηρία που είναι κλάδος της λαβυρινθικής. Η λαβυρινθική αρτηρία είναι τελικός κλάδος της έσω ακουστικής που εκφύεται από τη βασική και συχνά από την πρόσθια κάτω παρεγκεφαλιδική αρτηρία. Κλάδοι της κοχλιακής αρτηρίας φέρονται προς το έξω τοίχωμα του κοχλία, όπου διακλαδίζονται κατά ακτινωτή διεύθυνση σε αρτηρίδια, τα όποια χορηγούν αιμάτωση για το τριχοειδές πλέγμα της αγγειώδους ταινίας. Άλλοι κλάδοι που χορηγούν αίμα στον κοχλία είναι τα ελικοειδή αγγεία που πορεύονται κάτω και κατά μήκος του βασικού υμένα. Το φλεβικό αίμα απάγεται από την έσω ακουστική φλέβα που διέρχεται από τον έσω ακουστικό πόρο και εκβάλλει στον κάτω λιθοειδή κόλπο.

Νεύρωση του οργάνου του Corti

Προσαγωγός νεύρωση (κεντρομόλος): Η ανιούσα σύνδεση μεταξύ του οργάνου του Corti και του ομόπλευρου κοχλιακού πυρήνα γίνεται με κατά προσέγγιση 50.000 δίπολους νευρώνες που αποτελούν την προσαγωγό μοίρα του ακουστικού νεύρου. Τα κυτταρικά σώματα των νευρώνων αυτών σχηματίζουν το ελικοειδές γάγγλιο που είναι μέσα στον οστέινο ελικοειδή πόρο (πόρο του Rosenthal), στη συμβολή της άτρακτου και του οστέινου ελικοειδούς πετάλου. Ο δενδρίτης των νευρώνων απολήγει στο όργανο του Corti, ενώ τα τελικά τους δενδρίδια στον κοχλιακό πυρήνα. Από το ελικοειδές γάγγλιο οι ίνες πορεύονται

περιφερικά διαμέσου των σωληναρίων του οστέινου ελικοειδούς πετάλου και εξερχόμενες από τα τρήματα του ελεύθερου χείλους του, που αποτελούν την διάτρητη ζώνη, εισέρχονται στο όργανο του Corti στο σημείο της συμβολής του πετάλου και του βασικού υμένα. Από κάθε τμήμα της διάτρητης ζώνης διέρχονται περίπου 30 ίνες. Οι ίνες κεντρικά της διάτρητης ζώνης είναι εμμύελες, αλλά κατά την διδρομή τους δια μέσου των σωληναρίων του οστέινου ελικοειδούς πετάλου, χάνουν το μυέλινο έλυτρό τους και φθάνουν στο όργανο του Corti ως αμύελες. Οι αμύελες τελικές απολήξεις των προσαγωγών ινών που κατανέμονται στα έσω τριχωτά κύτταρα ως έσω ακτινωτές ίνες, αποτελούν το 90-95% του συνόλου των προσαγωγών ινών. Περίπου 20 από τις ίνες αυτές είναι βραχείς και σχετικά παχιές, δεν χορηγούν παράπλευρους κλάδους και νευρώνουν ένα έσω τριχωτό κύτταρο. Οι προσαγωγές ίνες που νευρώνουν τα έξω τριχωτά κύτταρα, αποτελούν το 5-10% του συνόλου των προσαγωγών ινών, έχουν ανεξάρτητη ελικοειδή πορεία αμέσως μετά την έξοδό τους από την διάτρητη ζώνη για απόσταση περίπου 5 στυλοειδών κυττάρων. Ακολούθως οι ίνες διέρχονται μεταξύ των έσω στυλοειδών κυττάρων και διασχίζοντας το έδαφος της σήραγγας του Corti ως βασικές ίνες, φθάνουν με ελικοειδή πορεία στην περιοχή των έξω τριχωτών κυττάρων ως έξω ελικοειδείς ίνες. Το τελικό τμήμα της κάθε νευρικής ίνας χορηγεί παράπλευρους κλάδους σε περίπου 10 έξω τριχωτά κύτταρα και το κάθε ένα έξω τριχωτό κύτταρο δέχεται παράπλευρους κλάδους από αρκετές έξω ελικοειδείς ίνες. Οι τελικές απολήξεις των προσαγωγών ινών παριστούν μικρές μεγεθύνσεις του δενδρίτη. Πλησιάζουν το σώμα του κυττάρου και σχηματίζουν μια τυπική συναπτική σχισμή, πλάτους περίπου 150 Å. Απέναντι των τελικών απολήξεων των ινών και μέσα στο σώμα των κυττάρων υπάρχουν χαρακτηριστικά προσυναπτικά στοιχεία τέτοια όπως συναπτικά ραβδία και συναπτικά κυστίδια, που συνηγορούν ότι η ένωση μεταξύ τριχωτών κυττάρων και τελικών απολήξεων των δενδριτών είναι τυπικές χημικές συνάψεις. Οι κεντρικές απολήξεις των κυττάρων του ελικοειδούς γαγγλίου περιστρέφονται η μια πάνω στην άλλη, κατά μια τυπική διάταξη και σχηματίζουν το στέλεχος του κοχλιακού νεύρου. Οι νευρικές ίνες που προέρχονται από το κατώτερο τμήμα της βάσης του κοχλία σχηματίζουν τον κορμό του νεύρου. Οι ίνες που προέρχονται από την βασική έλικα του κοχλία αποτελούν το εξώτατο τμήμα του στελέχους του νεύρου. Έχει αποδειχθεί ότι μόνο λίγες ίνες του κοχλιακού νεύρου είναι απαραίτητες για να διατηρηθεί καλή ακοή.

Το κοχλιακό νεύρο δια μέσου του έσω ακουστικού πόρου φέρεται στον προμήκη όπου εισδύεται στον κοιλιακό κοχλιακό πυρήνα που βρίσκεται σε απόσταση περίπου 5 mm από το στόμιο του πόρου. Μέσα στον κοιλιακό κοχλιακό πυρήνα η κάθε νευρική ίνα αποσχίζεται σε ανιόντα και κατιόντα κλάδο. Οι ανιόντες κλάδοι απολήγουν στα κύτταρα του πρόσθιου κοχλιακού πυρήνα και οι κατιόντες κλάδοι απολήγουν στα κύτταρα του ραχιαίου κοχλιακού πυρήνα, αφού προηγουμένως χορηγήσουν παράπλευρους κλάδους στον οπίσθιο πυρήνα. Από τους κοχλιακούς πυρήνες αρχίζει η κεντρική ανιούσα ακουστική οδός.

Απαγωγός νεύρωση (φυγόκεντρος): Εκτός από τις προσαγωγές υπάρχουν και οι απαγωγές ή φυγόκεντρες νευρικές ίνες που είναι υπεύθυνες των νευρικών απολήξεων του κοχλία. Η απαγωγός ακουστική οδός ακολουθεί πορεία περίπου όμοια με εκείνη της κεντρομόλου. Οι απαγωγές ίνες αρχίζουν από τις ακουστικές περιοχές του φλοιού και ειδικότερα από την περιοχή της νήσου και κατέρχονται προς το έσω γονατώδες σώμα, το οπίσθιο δίδυμο, τον κοιλιακό πυρήνα του έξω λημνίσκου και φθάνουν στον πυρήνα της άνω ελαιίας. Από τον τελευταίο αυτό πυρήνα αρχίζει το ελαιοκοχλιακό δεμάτιο ή δεμάτιο του Rasmussen. Το ελαιοκοχλιακό δεμάτιο που είναι και η τελική απαγωγός οδός αποτελείται από τρεις δέσμες: τη χιαστή ελαιοκοχλιακή, τη αχίαστη ελαιοκοχλιακή και την δικτυοκοχλιακή. Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα έξω τριχωτά κύτταρα δέχονται τελικές απαγωγές απολήξεις αποκλειστικά από τη χιαστή ελαιοκοχλιακή δέσμη, ενώ τα έσω τριχωτά κύτταρα κυρίως από την αχίαστη. Το σύνολο των απαγωγών ινών είναι περίπου 500 ίνες. Οι ίνες αυτές μέσα στον πόρο του Rosenthal σχηματίζουν την ενδογαγγλιονική ελικοειδή δέσμη. Οι απαγωγές ίνες μέσα στο οστέινο ελικοειδές πέταλο διακλαδίζονται και περίπου 3.000 κλαδίσκοι εισέρχονται από τη διάτρητη ζώνη στο όργανο του Corti. Οι ίνες αυτές διακλαδίζονται εκ νέου και φέρονται στα έσω τριχωτά κύτταρα ως έσω ακτινωτές ίνες. Περίπου 8.000 απαγωγά ινίδια διασχίζουν τη σήραγγα του Corti σε απόσταση 2/3 του ύψους της σήραγγας ως ενδοσηράγγιες άνω ακτινωτές ίνες και φθάνουν στην περιοχή των έξω τριχωτών κυττάρων όπου χορηγούν πολυάριθμους κλάδους και τελικά αποσχίζονται σε περίπου 40.000 τελικά απαγωγά ινίδια, που κάνουν άμεσες συνάψεις με τα έξω τριχωτά κύτταρα. Οι ίνες που φθάνουν στα έσω τριχωτά κύτταρα κάνουν σύναψη μόνο με τους προσαγωγούς δενδρίτες των κυττάρων αυτών και όχι με τα κυτταρικά σώματα. Επομένως οι συνδέσεις αυτές είναι

αξονοδενδριτικές και το αποτέλεσμα της διέγερσης των έσω τριχωτών κυττάρων από τις απαγωγές ίνες είναι μετασυναπτικό.

Σε αντίθεση, τα έξω τριχωτά κύτταρα δέχονται την κύρια και ίσως αποκλειστική απαγωγό νεύρωση από νευρικές απολήξεις που κάνουν άμεση σύναψη με τα σώματα των κυττάρων. Οι συνάψεις αυτές είναι αξονοσωματικές και το αποτέλεσμα της διέγερσής τους στα έξω τριχωτά κύτταρα είναι προσυναπτικό. Η πυκνότερη απαγωγός νεύρωση των έξω τριχωτών κυττάρων παρατηρείται στη βασική έλικα, όπου όλοι οι στοίχοι των κυττάρων δέχονται εκτεταμένη απαγωγό νεύρωση. Στη βασική έλικα, το κάθε έξω τριχωτό κύτταρο δέχεται κατά προσέγγιση 6-10 απαγωγές και 5-8 προσαγωγές τελικές απολήξεις. Κατά την διαδρομή τους προς την κορυφαία έλικα, η αναλογία των προσαγωγών και απαγωγών απολήξεων αλλάζει εις βάρος των τελευταίων. Η απαγωγός νεύρωση των έξω τριχωτών κυττάρων ελαττώνεται και στην κορυφαία έλικα παρατηρούνται μόνο λίγες απαγωγές τελικές απολήξεις στον πρώτο προς τον έσω στοίχο των έξω τριχωτών κυττάρων.

Νεύρωση από το συμπαθητικό σύστημα: Υπάρχουν δύο ομάδες ινών του αυτόνομου νευρικού συστήματος.

Η πρώτη ομάδα σχηματίζει ένα περιαγγειακό πλέγμα γύρω από τις αρτηρίες που αγγειώνουν τον κοχλία. Οι ίνες αυτές φέρουν νευρικές απολήξεις στην περιοχή γύρω από τον βασικό υμένα, την κάτω πρόσθια παρεγκεφαλιδική και τις λαβυρινθικές αρτηρίες. Το πλέγμα που σχηματίζουν δεν εκτείνεται περιφερικά πέρα από τους κλάδους της κοχλιακής αρτηρίας που διανέμονται στην περιοχή της ατράκτου. Αυτό το σύστημα νευρώνων έχει την γενική ομοιοστατική λειτουργία του συμπαθητικού συστήματος.

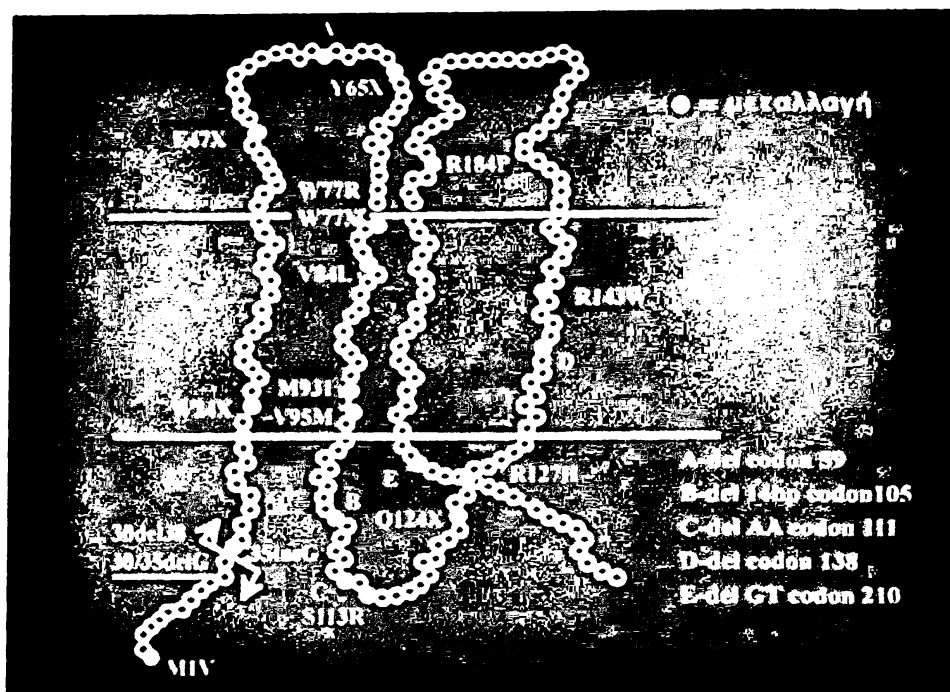
Η άλλη ομάδα συμπαθητικών ινών σχηματίζει ένα πολύ εκτεταμένο πλέγμα μέσα στο οστέινο ελικοειδές πέταλο που απολήγει αμέσως κεντρικά της διάτρητης ζώνης. Οι πραγματικές τελικές απολήξεις των ινών αυτών δεν έχουν εξακριβωθεί ακόμα και ως εκ τούτου είναι άγνωστο αν σχηματίζουν συναπτικές επαφές με τις απαγωγές ή προσαγωγές νευρικές ίνες. Η λειτουργία αυτού του εκτεταμένου συμπαθητικού πλέγματος, στην περιοχή της διάτρητης ζώνης, παραμένει άγνωστη.

ΧΑΣΜΟΣΥΝΔΕΣΜΟΙ

Στους περισσότερους ιστούς, τα γειτονικά κύτταρα επικοινωνούν μεταξύ τους ανταλλάσσοντας άμεσα μικρά κυτταροπλασματικά μόρια μέσω των στενών υδρόφιλων διαύλων που γεφυρώνουν το εξωκυτταρικό χάσμα μεταξύ των δύο κυττάρων. Οι συγκεκριμένες μεμβρανικές περιοχές των παραπλεύρων κυττάρων στις οποίες σχηματίζονται οι δομές αυτές αποτελούν τους χασμοσυνδέσμους ή πρωτεΐνες σύνδεσης χάσματος (gap junctions) και καλύπτουν το 4% της συνολικής κυτταρικής επιφάνειας. Οι χασμοσύνδεσμοι επιτρέπουν από λειτουργική άποψη, την άμεση σύνδεση των παραπλεύρων κυττάρων, καθώς τα κύτταρα αυτά μοιράζονται ιόντα και μεταβολίτες, συμμετέχοντας έτσι όχι μόνο στην εσωτερική ομοιοστασία του ιστού, αλλά και στην ηλεκτρική σύζευξη ανάμεσά τους. Χασμοσύνδεσμοι παρατηρούνται μόνο στα ζωικά κύτταρα, με εξαίρεση κάποια πολύ καλά διαφοροποιημένα είδη κυττάρων όπως τα μυοσκελετικά κύτταρα, τα ερυθροκύτταρα και τα λεμφοκύτταρα.

Οι χασμοσύνδεσμοι σχηματίζονται από πρωτεΐνες, τις λεγόμενες συνδεΐνες (κονεξίνες ή πρωτεΐνες σύνδεσης χάσματος). Έχουν ανευρεθεί μέχρι σήμερα 13 γονίδια που κωδικοποιούν για τις πρωτεΐνες σύνδεσης χάσματος και η ονομαστική τους ταυτοποίηση γίνεται με βάση το Ελληνικό αλφάβητο (από α1 έως και α8 και από β1 έως και β5). Η αντίστοιχη ονομασία τους με βάση το μοριακό τους βάρος είναι η εξής: Cx43, Cx38, Cx46, Cx37, Cx40, Cx45, Cx33, Cx50 για το α1 έως και α8, και Cx32, Cx26, Cx31, Cx31.1 και Cx30.3 για το β1 έως και β5 (Kumar και Gilula 1996).

Κάθε κύτταρο διαθέτει τις απαραίτητες πρωτεΐνες για το σχηματισμό του μισού χασμοσυνδέσμου. Η τοπολογία του πολυπεπτιδίου της κονεξίνης, όπως διατάσσεται με βάση το σώμα των τριχωτών κυττάρων του κοιλία, είναι χαρακτηριστική. Αποτελείται από 4 διαμεμβρανικά τμήματα (M1-M4), 2 εξωκυττάρια έλικες (E1 και E2) και μια ενδοκυττάρια έλικα. Εντός του κυτταροπλάσματος επίσης βρίσκονται τα δύο τερματικά αμινικά (-N) και καρβοξυλικά (-C) άκρα του πολυπεπτιδίου (εικόνα 9).

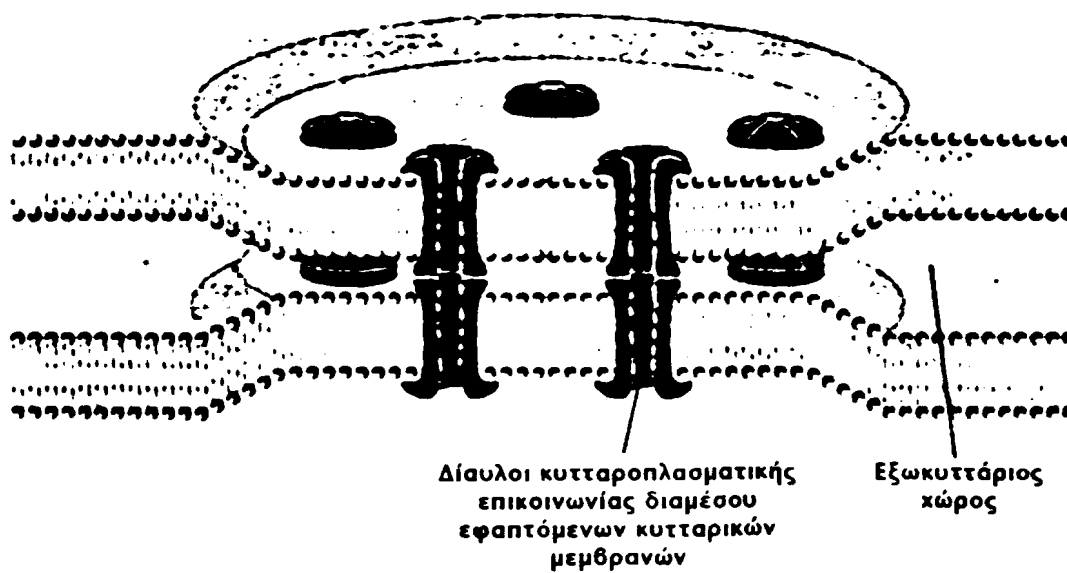


Εικόνα 9: Τοπολογία πολυπεπτιδίου κονεξίνης. Παρουσίαση μερικών εκ των πιο συχνών σημειακών μεταλλαγών, υπεύθυνων για μη συνδρομική νευροαισθητήρια κληρονομούμενη βαρηκοΐα.

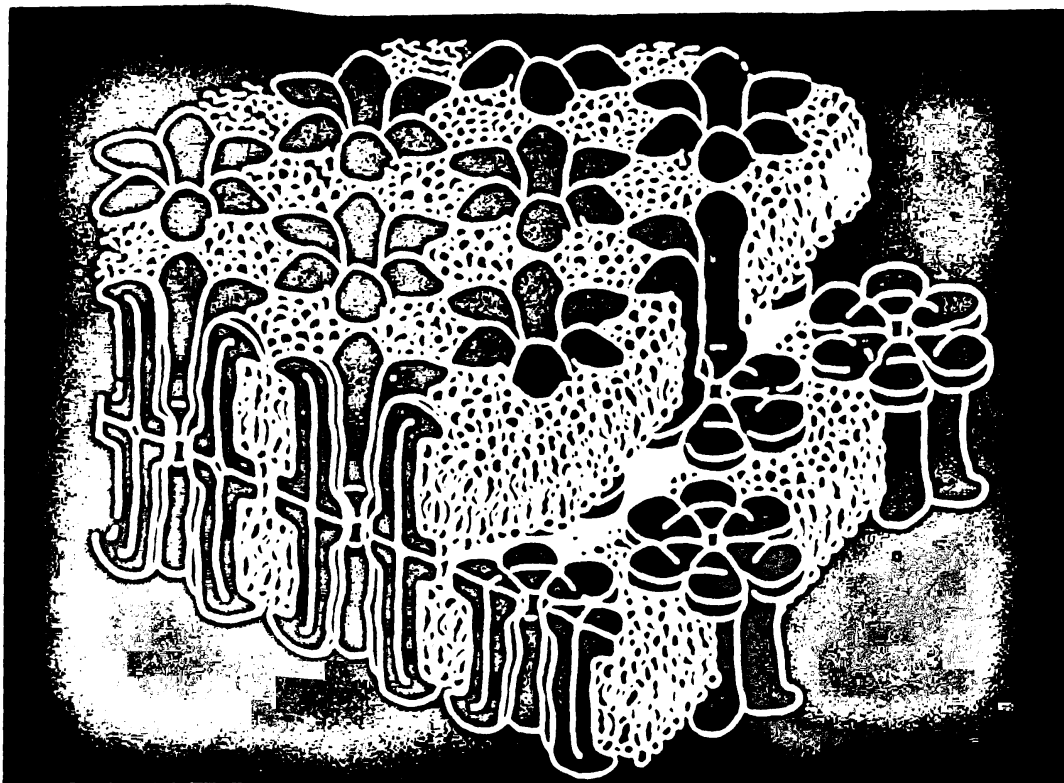
Στη συνέχεια 6 κονεξίνες ενώνονται μεταξύ τους δημιουργώντας έναν εξαμερή σχηματισμό που ονομάζεται κονεξόνιο. Όταν 2 τέτοιοι εξαμερείς σχηματισμοί ή κονεξόνια δύο γειτονικών κυτταρικών μεμβρανών ενώνονται, δημιουργούν ένα διάυλο σύνδεσης και επικοινωνίας μεταξύ των δύο κυττάρων, ένα κανάλι. Οι δομές αυτές ενώνονται με τέτοιο τρόπο ώστε ανάμεσα στις δύο πλασματικές μεμβράνες παραμένει ένα χάσμα 2-4 nm, το οποίο μπορούν εύκολα να το διαπεράσουν διάφορα μικρομόρια, ιόντα και μεταβολίτες μικρού μοριακού βάρους (έως και 1.000 Daltons), συμβάλλοντας έτσι στην εσωτερική ομοιοστασία των ιστών (εικόνες 10, 11, 12, 13).



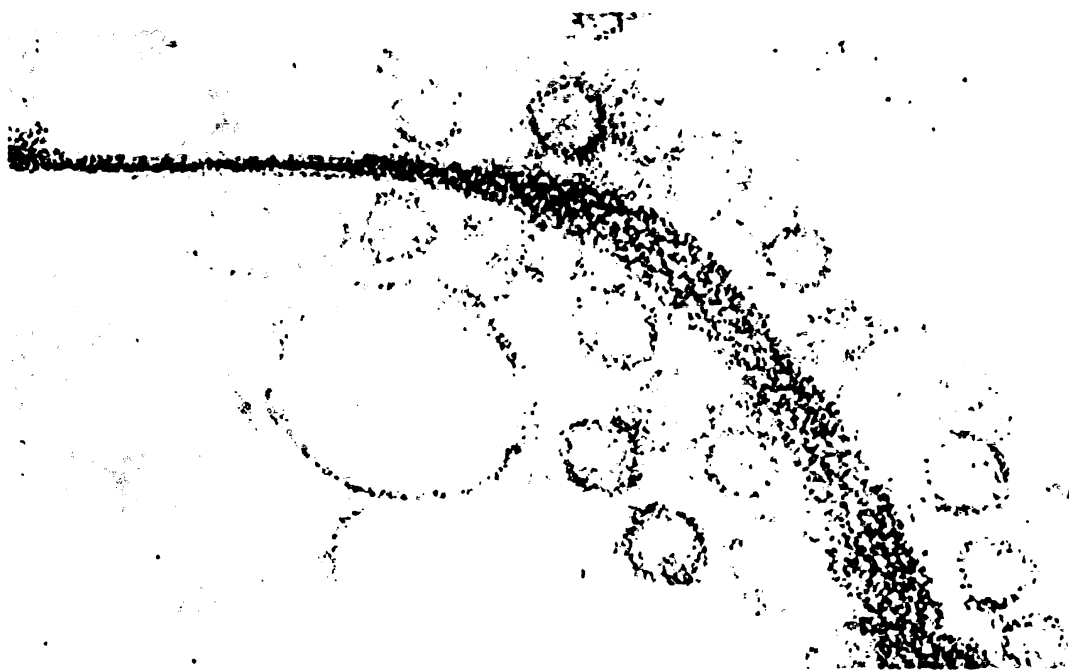
Εικόνα 10: χασμοσύνδεσμος (gap junction) με ανοιχτό και κλειστό αντίστοιχα κεντρικό διάυλο κυτταρικής επικοινωνίας.



Εικόνα 11: χασμοσύνδεσμοι μεταξύ των κυτταρικών μεμβρανών 2 παραπλεύρων κυττάρων.



Εικόνα 12: τρισδιάστατη απεικόνιση κυτταρικών μεμβρανών με τους αντίστοιχους χασμοσυνδέσμους.



Εικόνα 13: φωτογραφία χασμοσυνδέσμων με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο.

Η συχνότητα εμφάνισης, το μέγεθος και η κατανομή των καναλιών σχετίζονται άμεσα με φυσιολογικά ερεθίσματα. Δομικές αλλαγές στα κανάλια, που φαίνονται ως διαφορετικοί τρόποι συγκρότησης των κονεξινών με απλή ολίσθηση αυτών, προκαλώντας το άνοιγμα ή το κλείσιμο των κεντρικών πόρων του

καναλιού, παρατηρούνται σε συνθήκες που προκαλούν ηλεκτροφυσιολογική αποσύζευξη.

Η διαπερατότητα των καναλιών ελέγχεται άμεσα και αντιστρεπτά από την συγκέντρωση ιόντων $[Ca^{2+}]$ και το ενδοκυτταρικό pH. Μείωση του pH ή αύξηση του ενδοκυτταρικού $[Ca^{2+}]$ ελαττώνουν τη διαπερατότητα των χασμοσυνδέσμων. Η ελάττωση της διαπερατότητας ή αποσύζευξη πιστεύεται ότι προκύπτει από αλλαγή στη δομή των πρωτεϊνών που προκαλείται από την ενεργοποίηση της καλμοδουλίνης. Η καλμοδουλίνη βρίσκεται σε όλα τα ζωικά κύτταρα και σε ένα τυπικό κύτταρο υπάρχουν περισσότερα από 107 μόριά της, τα οποία αποτελούν το 1% του συνόλου των κυτταρικών πρωτεϊνών. Δρά σαν ενδοκυτταρικός υποδοχέας ιόντων $[Ca^{2+}]$, αποτελείται δε από 150 αμινοξέα και είναι εξελικτικά σταθερή.

ΑΙΤΙΕΣ ΒΑΡΗΚΟΙΑΣ

Βαρηκοΐα ονομάζεται η οποιοδήποτε βαθμού απώλεια της ακοής. Γνωρίζοντας δε ότι το αυτί διαιρείται ανατομικά και λειτουργικά σε τρεις περιοχές: **το έξω αυτί που περιλαμβάνει το πτερύγιο και τον έξω ακουστικό πόρο μέχρι τον τυμπανικό υμένα, το μέσο αυτί που περιλαμβάνει το σύστημα των οσταρίων από τον τυμπανικό υμένα έως τη βάση του αναβολέα και το έσω αυτί που περιλαμβάνει τον κοχλία πέραν της βάσεως του αναβολέα, οι βαρηκοΐες διακρίνονται ανάλογα με την θέση εντόπισης της βλάβης.**

Με το έξω και το μέσο αυτί θεωρούμε ότι γίνεται η αγωγή του ήχου η οποία δεν είναι παθητική, αλλά υπάρχει μηχανισμός ενίσχυσης μέχρι τον κοχλία. Οι βλάβες στις περιοχές αυτές οδηγούν στις **βαρηκοΐες αγωγής ή αγωγιμότητας**. Οι βλάβες που αφορούν τον κοχλία και το ακουστικό νεύρο χαρακτηρίζονται ως **νευροαισθητήριες βαρηκοΐες ή βαρηκοΐες αντιλήψεως**. Όταν η βλάβη αφορά τόσο το σύστημα αγωγής, όσο και το σύστημα ανάλυσης και επεξεργασίας του ήχου, οι **βαρηκοΐες ονομάζονται μικτού τύπου**. Η τέταρτη ομάδα αφορά εκείνη την κατηγορία ασθενών στους οποίους δεν διαπιστώνεται οργανική βλάβη αλλά πιστεύουν ότι έχουν βαρηκοΐα. Στην ομάδα αυτή συμπεριλαμβάνονται τόσο εκείνοι οι άνθρωποι οι οποίοι υποκρίνονται, όσο και μια ιδιαίτερη κατηγορία ανθρώπων οι οποίοι μεγενθύνουν την υπάρχουσα βαρηκοΐα. Συχνά εμφανίζεται ως εκδήλωση προσέλκυσης προσοχής. Οι βαρηκοΐες του τύπου αυτού ονομάζονται **ψυχ**

ΒΑΡΗΚΟΪΑ ΑΓΩΓΙΜΟΤΗΤΑΣ

Το περύγιο και ο έξω ακουστικός πόρος λειτουργούν ως αγωγός-μεταφορέας του ήχου στον τυμπανικό υμένα. Και ενώ τα ανατομικά χαρακτηριστικά αυτών συμβάλλουν στην ενίσχυση του ηχητικού σήματος, ώστε να μεταβιβάζεται με την μέγιστη ηχητική πίεση στην μεμβράνη του τυμπάνου, είναι αναγκαία προϋπόθεση και η ομαλή λειτουργία του τυμπανοοσταριόδους συστήματος για την περαιτέρω ενίσχυση του ηχητικού σήματος έως και την ωοειδή θυρίδα.

Κάθε αίτιο λοιπόν που εντοπίζεται από τον έξω ακουστικό πόρο έως και την ωοειδή θυρίδα προκαλεί βαρηκοΐα αγωγιμότητας. Συνοπτικά οι βαρηκοΐες αυτού του τύπου μπορεί να είναι συγγενείς ή μη, ή ακόμη να οφείλονται σε επίκτητες βλάβες και αίτια (Μαραγκουδάκης 2000).

Χαρακτηριστικό παράδειγμα του τύπου των βαρηκοϊών αυτών είναι οι γενετικά προσδιοριζόμενες όπως αυτή του συνδρόμου Down (τρισωμία 21 με υψηλή συχνότητα εμφάνισης εκκριτικής μέσης ωτίτιδας η οποία δύσκολα αντιμετωπίζεται λόγω παρουσίας στενού έξω ακουστικού πόρου, ή επίσης λόγω ανωμαλιών των ακουστικών οσταρίων) (Ηλιάδης 2002), του συνδρόμου Crouzon (κληρονομούμενο με αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα, κρανιοσυνόστωση, υπερτελορισμό και οφθαλμική πρόπτωση και με βαρηκοΐα αγωγιμότητας σε 60% περίπου των περιπτώσεων ή ατρησία του ακουστικού πόρου σε 15% των περιπτώσεων) (Gorlin et al. 1995), του συνδρόμου Apert (κληρονομούμενο με αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα, κρανιοσυνόστωση, συνδακτυλία με προοδευτική συνοστέωση των άνω ή και των κάτω άκρων, υπερτελορισμό, συχνά νοητική καθυστέρηση και ήπιου βαθμού συγγενής βαρηκοΐα αγωγιμότητας) (Gorlin et al. 1995). Επίσης γενετικά προσδιοριζόμενες είναι οι βαρηκοΐες λόγω ατελούς οστεογένεσης (ετερογενής ομάδα με παθήσεις κυρίως των συνδετικών ιστών, μεταβιβαζόμενες με αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα, οστική ευπάθεια και βαρηκοΐα) (Gorlin et al. 1995) και ωτοσκλήρυνσης (προσβάλλει το οστόν της λαβυρινθιακής κάψας με διαδοχική καθήλωση της βάσεως του αναβολέως. Πιστεύεται ότι κληρονομείται ή κατά τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα με ατελή διεισδυτικότητα ή αποτελεί πολυπαραγοντική νόσο) (Αδαμόπουλος 2001).

Βαρηκοΐα αγωγιμότητας είναι δυνατόν να προκληθεί λόγω συγγενών βλαβών που προδιαθέτουν σε εκκριτική ωτίτιδα ή λοιμώξεις όπως αυτή της κυστικής ίνωσης (κληρονομείται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα, χαρακτηρίζεται από διαταραχή της λειτουργίας των εξωκρινών αδένων, με αυξημένα επίπεδα νατρίου, και υφίσταται υψηλός κίνδυνος να αναπτυχθούν φλεγμονές από ψευδομονάδα ή από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο) (Αδαμόπουλος 2001) ή το σύνδρομο δυσκινησίας κροσσών (ενδογενής ανεπάρκεια στη μικροσκοπική κατασκευή των κροσσών διαταράσσοντας έτσι την κινητικότητά τους με συνέπεια τη μη φυσιολογική λειτουργία τους στα τριχωτά κύτταρα). Χαρακτηριστικές είναι επίσης οι περιπτώσεις με διαταραχές του ανοσολογικού συστήματος, όπως η πρωτοπαθής ανοσοανεπάρκεια (διαταραχές των T και B λεμφοκυττάρων, με αποτέλεσμα οι ασθενείς να είναι επιρρεπείς σε εκκριτικές ωτίτιδες ή λοιμώξεις) (Harrison et al. 1994)

Επίσης σε βαρηκοΐα αγωγιμότητας οδηγούν χαρακτηριστικές παθήσεις όπως μεμονωμένες δυσπλασίες (έλλειψη ενός τμήματος ενός οσταρίου ή έλλειψη ενός ή περισσότερων οσταρίων, καθώς και η οστέινη αγκύλωση αυτών) (Αδαμόπουλος 2001), συγγενές ή επίκτητο χολοστεάτωμα (κύστη περιβαλλόμενη από δέρμα εντός της οποίας εναποτίθενται συνεχώς επιθηλιακά κύτταρα, τα οποία αποπίπτουν από το τοίχωμά της. Με την αύξηση του μεγέθους του και την πίεση την οποία ασκεί, καταστρέφει γειτονικούς ιστούς και οστάρια) (Αδαμόπουλος 2001) ή δύναται να προκληθούν λόγω ινώδους δυσπλασίας (εκδηλώνεται κυρίως σε νεαρά άτομα, κάτω των 30 ετών, με βραδεία ανάπτυξη ινώδους ιστού και ανώδυνη διόγκωση οστού) (Αδαμόπουλος 2001).

Όσον αφορά τα επίκτητα αίτια οτιδήποτε προκαλεί βαρηκοΐα αγωγιμότητας, έχει σαν σημείο αναφοράς το έξω ή το μέσο ούς. Και χαρακτηριστικότερα στο έξω ούς μπορεί να υπάρξει βύσμα κυψέλης (καφεοκίτρινη μάζα, η οποία σχηματίζεται από το έκκριμα των κυψελιδοποιών και σημηματογόνων αδένων και από αποπεπτωκότα επιθήλια, τρίχες και σκόνη), ύπαρξη ξένου σώματος (στον έξω ακουστικό πόρο τοποθετημένο ατυχώς ή εσκεμμένως, με συνυπάρχουσα φλεγμονή ή και διάτρηση του τυμπανικού υμένα). Δεν πρέπει επίσης να παραλειφθούν οι όγκοι του έξω ακουστικού πόρου, είτε αυτοί είναι καλοήθεις, είτε κακοήθεις (Αδαμόπουλος 2001).

Εκ των καλοήθων όγκων οι κυριότεροι είναι: Το αδένωμα (ανώδυνη διόγκωση του έξω ακουστικού πόρου, σχηματιζόμενη από τους κυψελιδοποιούς ή

σμηματογόνους αδένες του δέρματος), το αιμαγγείωμα και λεμφαγγείωμα (νεοπλάσματα με τριχοειδή ή σπαραγγώδη δομή), η εξόστωση (νεοσχηματισθέν οστό πιθανώς λόγω αντιδράσεως του περιostίου, όταν ο ακουστικός πόρος εκτίθεται σε κρύο νερό ή αέρα) και το οστέωμα (ομαλή σφαιρική οστική διόγκωση στη λεπιδοτυμπανική ή τυμπανομαστοειδική ραφή).

- Τα κακοήθη νεοπλάσματα, τα οποία αναπτύσσονται στον έξω ακουστικό πόρο, είναι συνήθως το βασικοκαρκίνωμα, το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα και το αδενοκαρκίνωμα. Είναι δε σπάνιοι οι μεσεγγυματικοί κακοήθεις όγκοι όπως το ινοσάρκωμα και το ραβδομυοσάρκωμα.

Άλλα επίκτητα αίτια που προκαλούν βαρηκοΐα αγωγιμότητας, με σημείο αναφοράς το μέσο ούς, είναι οι ωτίτιδες (οξεία και χρόνια μέση πυώδης ωτίτιδα, εκκριτική ωτίτιδα με αποτέλεσμα τη πρόκληση οιδήματος του βλεννογόνου, σχηματισμό διϊδρώματος στο μέσον ούς και τελικό αποτέλεσμα τη δυσχερή κίνηση της ακουστικής αλύσου και προβολή της τυμπανικής μεμβράνης. Αργότερα το επιθήλιο μεταπλάσσεται από πλακώδες σε κυλινδρικό κροσσωτό με λαγνοειδή κύτταρα που παράγουν βλέννη, που αναμυγνιόμενη με το υπάρχον υγρό, δυσχεραίνει περαιτέρω τον αερισμό του μέσου ωτός και την κίνηση της ακουστικής αλύσου) (Αδαμόπουλος 2001).

Χαρακτηριστικά επίσης είναι τα βαροτραύματα (αεροωτίτης: αλλοιώσεις λόγω διαφοράς πίεσεως μεταξύ του περιβάλλοντος και της κοιλότητας του μέσου ωτός) ή διαφορετικής φύσεως τραύματα που προκαλούν διάτρηση τυμπάνου, διακοπή της αλύσου ή ακόμα και επιμήκη κατάγματα του κροταφικού οστού.

Από κλινικοεργαστηριακής άποψης, στα ακουογράμματα όλων των προαναφερθέντων βαρηκοϊών αγωγιμότητας, παρατηρείται μια διαφορά χάσματος μεταξύ των ουδών της αέρινης και οστέινης αγωγής. Και συγκεκριμένα ο ουδός της αέρινης αγωγής είναι πάντα κατά 10 ή και περισσότερα dB χειρότερος από τον φυσιολογικό ουδό της οστέινης αγωγής (το χάσμα, δηλαδή η απόσταση μεταξύ των καμπυλών της αέρινης και οστέινης αγωγής, είναι ένα μέτρο της ακεραιότητας του συστήματος αγωγής του αυτιού).

ΝΕΥΡΟΑΙΣΘΗΤΗΡΙΑ ΒΑΡΗΚΟΪΑ

Στις περιπτώσεις αυτές δεν υπάρχει όριο για το βαθμό βαρηκοΐας που μπορεί να προκληθεί. Αυτές οι βλάβες μπορεί να είναι μονόπλευρες ή αμφοτερόπλευρες, με έναρξη αιφνίδια ή προοδευτική και μπορεί να οδηγήσουν ακόμα μέχρι και την πλήρη κώφωση.

Η αιτία που προκάλεσε την βαρηκοΐα αυτού του τύπου, βρίσκεται προς τα έσω της βάσης του αναβολέα, στο νευροαισθητήριο σύστημα αντίληψης του ήχου, δηλαδή στο έσω αυτί, στο κοχλιακό νεύρο, στην κεντρική ακουστική οδό και στον ακουστικό φλοιό. Τις βαρηκοΐες αυτές τις διακρίνουμε σε **κεντρικές ή νευροαισθητήριες** (όταν η βλάβη εντοπίζεται σε κεντρικές ακουστικές οδούς ή στον ακουστικό φλοιό) και σε **περιφερικές** (όταν η βλάβη που τις προκάλεσε βρίσκεται στο όργανο του Corti ή στο κοχλιακό νεύρο). Οι περιφερικές με τη σειρά τους διακρίνονται σε **κοχλιακές και σε οπισθοκοχλιακές** (όταν η βλάβη που τις προκάλεσε εντοπίζεται στα τριχωτά κύτταρα ή κυρίως στο στέλεχος του κοχλιακού νεύρου αντίστοιχα) (Παπαφράγκος 1996).

Στα ακουογράμματα όλων των προαναφερθέντων τύπων νευροαισθητήριας βαρηκοΐας, οι ουδοί αέρινης και οστέινης αγωγής είναι οι ίδιοι (δηλαδή η αέρινη και η οστέινη καμπύλη συμπίπτουν).

Κεντρική Νευροαισθητήρια Βαρηκοΐα

Οφείλεται σε δυσκολία στην αποκωδικοποίηση και αποθήκευση της ακουστικής πληροφορίας. Μπορεί να προσβάλει ενήλικες και παιδιά. Η πιθανότητα ύπαρξης της βαρηκοΐας αυτής είναι αυξημένη στα παιδιά, τα οποία παρουσιάζουν μαθησιακές δυσκολίες, επιβαρημένο οικογενειακό ιστορικό ή άλλες νευρολογικές διαταραχές. Ιδιαίτερο χαρακτηριστικό στις κεντρικές βαρηκοΐες είναι ότι το ακούγραμμα μπορεί να είναι φυσιολογικό, αλλά είναι έντονα μειωμένη η ικανότητα διάκρισης των λέξεων και της ομιλίας.

Διαταραχές του κεντρικού ακουστικού συστήματος μπορεί να παρατηρηθούν 1) στη γέφυρα λόγω νευρινώματος (καλοήθης βραδέως αυξανόμενος όγκος σχηματιζόμενος από τα κύτταρα του Schwann), λόγω μηνιγγιώματος (συμπαγείς λοβωτοί όγκοι που προέρχονται από κυτταρικά στοιχεία των μηνίγγων και σχετίζονται άμεσα με τα αραχνοειδή κύτταρα που σχηματίζουν τα αραχνοειδή σωμάτια) (Δάβαρης 1994) είτε ακόμα λόγω αγγειακών επεισοδίων.

2) στο μεσεγκέφαλο λόγω γλοιώματος (έντονη και διάχυτη προσβολή από νεοπλασματικά γλοιακά κύτταρα τα οποία βρίσκονται σε διαφορετικό στάδιο διαφοροποίησης) (Δάβαρης 1994), λόγω αγγειακών επεισοδίων και ενδοκρανιακής υπέρτασης. 3) στη φλοιώδη και υποφλοιώδη περιοχή λόγω αγγειακών διαταραχών, ανευρυσμάτων, μεταθρομβωτικών βλαβών, όγκων, κροταφικής επιληψίας ή είτε λόγω τραυμάτων. Επίσης διαταραχές του κεντρικού ακουστικού συστήματος μπορεί να παρατηρηθούν λόγω σκλήρυνσης κατά πλάκας (εμφάνιση εστιακών περιοχών απομυελίνωσης στη λευκή ουσία)

Περιφερική Νευροαισθητήρια Βαρηκοΐα

Περιφερική κοχλιακή ή περιφερική οπισθοκοχλιακή, ονομάζεται η βαρηκοΐα εκείνη όταν η βλάβη που τη προκάλεσε βρίσκεται στο όργανο του Corti ή κυρίως στο στέλεχος του κοχλιακού νεύρου αντίστοιχα (Παπαφράγκος 1996) και διακρίνεται σε συγγενή και επίκτητη.

Συγγενής βαρηκοΐα ονομάζεται εκείνη η οποία υφίσταται κατά την γέννηση. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει, ότι περίπου 1 στα 1000 παιδιά παρουσιάζουν σοβαρού βαθμού βαρηκοΐα κατά την γέννησή τους ή κατά την πρώτη παιδική τους ηλικία (προομιλητική βαρηκοΐα) (Morton 1991). Η συγγενής βαρηκοΐα μπορεί να διαχωρισθεί στις εξής υποκατηγορίες και να ταξινομηθεί

ανάλογα με τις αιτίες που την προκάλεσαν σε : γενετική βαρηκοΐα, μη γενετική βαρηκοΐα οφειλόμενη σε ενδομήτρια βλάβη και τέλος στην περιγεννητική βαρηκοΐα (Μαραγκουδάκης 2000).

Η Γενετική Βαρηκοΐα είναι δυνατόν να συνοδεύεται και από άλλες ανωμαλίες, αποτελώντας μέρος ενός συνδρόμου, και τότε ονομάζεται συνδρομική βαρηκοΐα (περίπου 30% των συνολικών περιπτώσεων) ή να μην συνοδεύεται από άλλες ανωμαλίες και να ονομάζεται μη συνδρομική βαρηκοΐα.

Χαρακτηριστικές περιπτώσεις συγγενούς συνδρομικής βαρηκοΐας-δυσπλασίας είναι οι: α) Δυσπλασία Michel: σοβαρή διαμαρτία εις τη διάπλαση. Χαρακτηρίζεται από έλλειψη-απλασία του έσω ωτός και κώφωση. β) Δυσπλασία Mondini: έχει διαπλασθεί μόνον η βασική έλικα του κοχλίου. Μπορεί να μην υπάρχουν ημικύκλιοι σωλήνες ενώ υπάρχουν νησίδες υπολειμματικής ακοής, ιδίως εις τις υψηλές συχνότητες. γ) Δυσπλασία Bing-Siebenman: ο οστέινος λαβύρινθος έχει αναπτυχθεί πλήρως, όχι όμως και ο υμενώδης. δ) Δυσπλασία Scheibe: με φυσιολογικό οστέινο λαβύρινθο, αλλά με υποπλασία-απλασία της αγγειώδους ταινίας. Υπάρχουν λίγα τριχωτά κύτταρα. Οι βλάβες περιορίζονται εις τον υμενώδη κοχλία και το σφαιρικό κυστίδιο και η βαρηκοΐα είναι σοβαρή. ε) Δυσπλασία Alexander: μερική απλασία του κοχλιακού πόρου, η οποία προκαλεί απώλεια ακοής εις τις υψηλές συχνότητες (Παπαφράγκος 1996).

Περιπτώσεις συγγενούς συνδρομικής βαρηκοΐας που κληρονομούνται κατά τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα είναι: α) το σύνδρομο Waardenburg: μερικός αλβινισμός, ετεροχρωμία ίριδος και νευροαισθητήρια βαρηκοΐα. β) το σύνδρομο Treacher-Collins: ανωμαλίες έξω, μέσου και ορισμένες φορές έσω ωτός, συνδιαζόμενες με κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες. γ) το σύνδρομο Apert: με αγκύλωση αναβολέα, οξυκεφαλία, συνδακτυλία, επιπιοειδή ρίνα και υποπλασία της κάτω γνάθου. δ) η νόσος Crouzon: με υποπλασία της άνω και κάτω γνάθου, κρανιοστένωση, εξώφθαλμο και ανωμαλίες του έξω ή του έσω ωτός. ε) το σύνδρομο Alport: με βαριά νεφρική ανεπάρκεια, υψηλή μυωπία, πρόσθιο φακόκωνο και βαρηκοΐα. ζ) το Βραγχιωτονεφρικό σύνδρομο: με πρωταία επάρματα, δυσπλασία έξω ωτός, βραγχιακά συρίγγια ή κύστεις, νεφρικές διαταραχές και βαρηκοΐα μικτού τύπου, και τέλος η) το σύνδρομο Stickler: με οπτικές διαταραχές, υπερωιοσχιστία και προοδευτική νευροαισθητήρια βαρηκοΐα

υψηλών συχνοτήτων ή βαρηκοΐα αγωγιμότητας λόγω δυσλειτουργίας της ευσταχιανής σάλπιγγας (Gorlin et al. 1995).

Δεν είναι σπάνιες επίσης οι περιπτώσεις συγγενούς συνδρομικής βαρηκοΐας που κληρονομούνται κατά τον **αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα** όπως: α) το **σύνδρομο Usher**: με μελαγχρωματική αμφιβληστροειδοπάθεια (retinitis pigmentosa), νευροαισθητήρια βαρηκοΐα και αιθουσαία δυσλειτουργία. Στον τύπο 1 υπάρχει απουσία αιθουσαίας λειτουργίας, στον τύπο 2 παρουσιάζεται με νευροαισθητήρια βαρηκοΐα υψηλών συχνοτήτων και ο τύπος 3 εμφανίζει προοδευτική βαρηκοΐα και προοδευτική αιθουσαία δυσλειτουργία. β) η **Νόσος Friedreich** (Friedreich's ataxia): με διαταραχές νευρικού συστήματος, οφθαλμικές διαταραχές, διαταραχές κινητικότητας και προοδευτική νευροαισθητήρια βαρηκοΐα. γ) το **σύνδρομο Hurler**: χαρακτηρίζεται από συσσώρευση βλεννοπολυσακχαρίδων σε λυσοσωμάτια λόγω έλλειψης λυσοσωματικών ενζύμων και παρουσιάζει ανεπάρκεια σωματικής ανάπτυξης, νοητική στέρηση και προοδευτική βαρηκοΐα. δ) το **σύνδρομο Pendred**: με νευροαισθητήρια βαρηκοΐα και βρογχοκήλη. ε) το **σύνδρομο Jervell και Lange-Nielsen**: με νευροαισθητήρια βαρηκοΐα που συνδυάζεται με διαταραχές ιοντικών καναλιών δημιουργώντας διαταραχές καρδιακής λειτουργίας (επιμηκυσμένο Q-T) και προσβολές Adams-Stokes, και τέλος ζ) τη **νόσο Refsum**: με νευροαισθητήρια βαρηκοΐα, μελαγχρωματική αμφιβληστροειδοπάθεια, παρεγκεφαλιδική αταξία και περιφερική νευροπάθεια (Gorlin et al. 1995).

Στις περιπτώσεις συγγενούς συνδρομικής βαρηκοΐας που κληρονομούνται με τον **φυλοσύνδετο χαρακτήρα**, ανήκουν τα σύνδρομα: **Hunter** (ανήκει στις βλεννοπολυσακχαριδώσεις και παρουσιάζει ανεπάρκεια σωματικής ανάπτυξης, νοητική υστέρηση και βαρηκοΐα αγωγιμότητας ή μικτή) και **Alport** (είναι δυνατόν να κληρονομείται και με τον αυτοσωματικό επικρατούντα, αλλά και με τον φυλοσύνδετο χαρακτήρα).

Τα 2/3 των περιπτώσεων της γενετικής βαρηκοΐας ανήκουν στη **μη συνδρομική βαρηκοΐα**, δηλ. στις παθήσεις εκείνες που το μόνο κλινικό σύμπτωμα που παρουσιάζουν είναι η βαρηκοΐα, χαρακτηρίζονται όμως από τρομερά μεγάλη γενετική ετερογένεια, δεδομένου ότι πάνω από 70 γενετικοί τόποι έχουν χαρτογραφηθεί στα ανθρώπινα χρωμοσώματα, αλλά μόνο 25 γονίδια μέχρι σήμερα έχουν ανακαλυφθεί (Resendes et al. 2001).

Στη γενετικά κληρονομούμενη μη συνδρομική βαρηκοΐα, υπερισχύουν οι αυτοσωματικές υπολειπόμενες μορφές, αριθμώντας περίπου το 80% των περιπτώσεων (Petit 1996). Συμβολίζονται με τα λατινικά γράμματα DFNB, όπου DFN υποδεικνύει τη κώφωση, ενώ το γράμμα B δηλώνει το χαρακτήρα της κληρονομικότητας (υπολειπόμενο στη συγκεκριμένη περίπτωση) και ακολουθεί ένας αριθμός πάντοτε στο τέλος, που χαρακτηρίζει τη χρονική σειρά ανεύρεσης της εκάστοτε γονιδιακής θέσης. Στην κατηγορία αυτή κατατάσσονται όλες εκείνες οι περιπτώσεις οι οποίες χαρακτηρίζονται από: 1) τουλάχιστον δύο παιδιά με πρόβλημα βαρηκοΐας σε μια οικογένεια χωρίς προαναφερθέν ιστορικό 2) ένα παιδί με πρόβλημα βαρηκοΐας, αποδιδόμενο όχι σε κάποια εμφανή αιτία, αλλά με αποδεδειγμένη συγγένεια αίματος των γονέων (Dereymaeker et al. 1991). Επίσης ένα ποσοστό των σποραδικών περιπτώσεων είναι δυνατόν να ταξινομηθεί στην ανωτέρω κατηγορία.

Ακολουθούν οι αυτοσωματικές επικρατούσες μορφές, αριθμώντας περίπου το 20% των περιπτώσεων γενετικής μη συνδρομικής βαρηκοΐας, με 38 γενετικούς τύπους (DFNA1-DFNA38) και 16 γονίδια χαρτογραφημένα (Petersen 2002). Η διάγνωση των περιπτώσεων αυτών πρέπει να βασίζεται μόνο όταν εκπληρώνονται κάποιο από τα εξής κριτήρια: 1) σύμφωνα με το ιατρικό ιστορικό, πρόβλημα βαρηκοΐας, από την παιδική ηλικία, σε τρεις συνεχόμενες γενεές χωρίς άλλα εμφανή αίτια, ή 2) ακουολογικώς διαγνωσμένη βαρηκοΐα, χωρίς εμφανή αίτια, σε τουλάχιστον δύο συνεχόμενες γενεές και μεταδιδόμενη από πατέρα σε γιο (Dereymaeker et al. 1991).

Τρίτες σε σειρά συχνότητας, με περίπου 1%, είναι οι φυλοσύνδετες μορφές (DFN1-DFN6), μεταβιβαζόμενες με το χρωμόσωμα X.

Τελευταίες σε συχνότητα βρίσκονται οι περιπτώσεις εκείνες της βαρηκοΐας που μεταβιβάζονται με το μιτοχονδριακό DNA (mtDNA), αριθμώντας ποσοστό μικρότερο του 1% (Petit 1996).

Μη Γενετική Βαρηκοΐα Οφειλόμενη Σε Ενδομήτρια Βλάβη δύναται να προκληθεί λόγω νοσημάτων της εγκύου κυρίως τους πρώτους 3 ή 4 μήνες της εγκυμοσύνης, δηλαδή κατά την διάρκεια του σταδίου οργανογένεσης-ανάπτυξης του κοιλίου.

Ιστολογικά χαρακτηρίζεται από την εκφύλιση του αγγειώδους πετάλου του έξω τοιχώματος του κοιλιακού πόρου που ακολουθείται από την σύμπτωση των

τοιχωμάτων της μεμβράνης του Reissner και του κοχλιακού πόρου, την εκφύλιση των τριχωτών κυττάρων του οργάνου του Corti και την σύμπτωση των τοιχωμάτων του σφαιρικού κυστιδίου. Η απώλεια των τριχωτών κυττάρων του κοχλία και των κυττάρων του ελικοειδούς γαγγλίου είναι μόνιμη στα θηλαστικά.

Η ερυθρά, ιογενής μεταδοτική λοίμωξη, έχει την δυνατότητα να προκαλέσει επιπλοκές σε ένα αναπτυσσόμενο έμβρυο αν η μητέρα έχει μολυνθεί νωρίς κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι κλινικές εκδηλώσεις της συγγενούς ερυθράς (κώφωση, καταρράκτης, καρδιοπάθεια, μικροκεφαλία ή διανοητική καθυστέρηση) εξαρτώνται από τον χρόνο προσβολής της μητέρας και από την αντιγονικότητα και τερατογενετική ικανότητα του ιού. Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις συγγενούς βαρηκοΐας σε προσβολή της μητέρας 2 μήνες πριν από την σύλληψη, όπως και κατά το 2^ο ή και 3^ο τρίμηνο της κύησης (Ηλιάδης 2002).

Χαρακτηριστική επίσης είναι η περίπτωση του κυτταρομεγαλοϊού (CMV). Ο ιός αυτός ανήκει στην ομάδα των ιών του έρπητα και η μόλυνση εγκύων γυναικών μπορεί να προκαλέσει στο έμβρυο αμφοτερόπλευρη βαρηκοΐα μεγάλου βαθμού ή και κώφωση και συχνά συνοδεύεται από διανοητική καθυστέρηση.

Βαρηκοΐα κατά την διάρκεια της κύησης μπορεί επίσης να παρατηρηθεί σε περιπτώσεις που η μητέρα νοσεί από μεταβολικές διαταραχές, από παθήσεις των ενδοκρινών αδένων, από χρόνια νεφρίτιδα, από αβιταμίνωση B₁ (Beri-Beri), ή ακόμα από την λήψη ωτοτοξικών φαρμάκων με αποτέλεσμα να προκληθούν εκφυλιστικές αλλοιώσεις του οργάνου του Corti ή της ακουστικής οδού και εκδήλωση βαρηκοΐας στο έμβρυο (Σκεύας 2002).

Περιγεννητική Βαρηκοΐα ονομάζεται η βαρηκοΐα που προκαλείται κατά την διάρκεια του τοκετού. Χαρακτηριστικά περιγεννητικά αίτια νευροαισθητηρίου βαρηκοΐας μπορούν να είναι: Η υπερχολερυθριναιμία προκαλούμενη στο νεογνό λόγω υπερβολικής αύξησης της έμμεσης χολερυθρίνης στον ορό του αίματος λόγω αυξημένης αιμόλυσης ερυθρών. Οι κλινικές εκδηλώσεις του ίκτερου είναι χαρακτηριστικές της βλάβης των κοχλιακών και κεντρικών πυρήνων του εγκεφάλου. Η βαρηκοΐα είναι συνήθως αμφοτερόπλευρη και συμμετρική με μικρότερη πτώση της ακοής στις χαμηλές συχνότητες και μεγαλύτερη στις μέσες και υψηλές συχνότητες, ο δε βαθμός της εξαρτάται από το ποσό της συσσωρευθείσας χολερυθρίνης.



Από τις κυριότερες επίσης αιτίες περιγεννητικής βαρηκοΐας είναι η προωρότητα και η ανοξία. Στην μεν προωρότητα, τα έμβρυα είναι σαφώς πιο ευπαθή λόγω, όχι μόνο της ανωριμότητας των μεταβολικών τους ικανοτήτων, αλλά και της ανεπάρκειας των ηπατικών και νεφρικών λειτουργιών, με αποτέλεσμα παράγοντες όπως ο ίκτερος, η ωτοτοξικότητα κάποιων φαρμάκων ή ακόμα και ο θόρυβος της θερμοκοιτίδας να συμβάλλουν μεμονωμένα ή συνδυασμένα στην πρόκληση της βαρηκοΐας. Στη δε ανοξία, η μειωμένη αιματική ροή στον κοχλία προκαλεί τοπική υποξία, με αποτέλεσμα τη δημιουργία μονίμων βλαβών στον κοχλία και ειδικότερα στο όργανο του Corti.

Επίκτητη Βαρηκοΐα

Η περιφερική βαρηκοΐα πέραν της συγγενούς της μορφής μπορεί να οφείλεται σε επίκτητα αίτια, είτε αυτά είναι κοχλιακά, είτε οπισθοκοχλιακά.

Χαρακτηριστικές περιπτώσεις επίκτητης κοχλιακής βαρηκοΐας είναι οι λοιμώξεις εκείνες που προκαλούν επιπλοκές μέσης ωτίτιδας οξείας ή χρόνιας μορφής, πυώδους ή μη. Εμφανίζεται συνήθως μετά από λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού και στην πληθώρα των περιπτώσεων είναι μονομικροβιακή. Από τα πιο συχνά υπεύθυνα μικρόβια είναι ο *Streptococcus pneumoniae* (40%), ο *Haemophilus influenzae* (30%), η *Branhamella (Moraxella) catarrhalis* (10%), ενώ ακολουθούν με σαφώς μικρότερα ποσοστά ο σταφυλόκοκκος, ο β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος και τα αρνητικά κατά Gram εντεροβακτηρίδια. Δεν πρέπει επίσης να παραλείπονται περιπτώσεις οφειλόμενες σε ιογενή μηνιγγοεγκεφαλίτιδα (αμφοτερόπλευρη βαρηκοΐα), σύφιλη (αμφοτερόπλευρη βαρηκοΐα που δύναται να εκδηλωθεί αιφνίδια ή να παρουσιάζει μια λανθάνουσα ή διαλείπουσα πορεία με εξάρσεις) και τέλος περιπτώσεις λόγω έρπητος ζωστήρα, ιλαράς, ερυθράς και παρωτίτιδας (και στις 4 προαναφερθέντες περιπτώσεις η βαρηκοΐα είναι συνήθως μονόπλευρη).

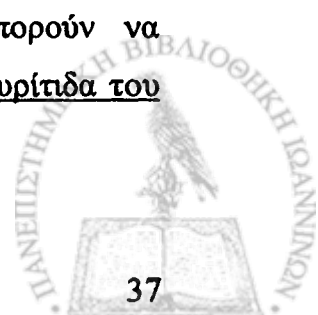
Βασικός παράγοντας επίκτητης κοχλιακής βαρηκοΐας είναι και ο θόρυβος είτε αυτός έχει μακρά επίδραση με αρχική μεταβολική εξάντληση των τριχωτών κυττάρων και στη συνέχεια μόνιμη βλάβη των έξω και έσω τριχωτών κυττάρων, είτε προκαλείται από πυροβόλο όπλο ή έκρηξη με βλάβη στο όργανο του Corti ή ρήξη των μεμβρανών του κοχλία, η οποία συνεπάγεται την μείξη της έσω και έξω λέμφου και επακολουθούμενη βλάβη των κυττάρων (Αδαμόπουλος 2001).

Αμβλύα τραύματα του κρανίου μπορεί να προκαλέσουν διάσειση του πρόσθιου και οπίσθιου λαβυρίνθου με διαταραχές των λειτουργιών τους. Χαρακτηριστική είναι η βλάβη τότε των τριχωτών και στηρικτικών κυττάρων της βασικής μεμβράνης και των απαγωγών ινών των ακουστικών γαγγλιακών κυττάρων.

Εκφύλιση όμως τόσο της αγγειώδους ταινίας, όσο του νευροαισθητηρίου επιθηλίου του οργάνου του Corti, προσβάλλοντας αρχικά τα έξω τριχωτά κύτταρα και στη συνέχεια τα έσω τριχωτά και μάλιστα περισσότερο στη βασική από ότι στην κορυφαία έλικα του κοχλία είναι δυνατόν να προκληθεί όταν ωτοτοξικά φάρμακα φθάσουν στην έσω λέμφο, όπου λόγω βραδείας κάθαρσης, συγκριτικά με τον ορό του αίματος, μεγαλώνει ο χρόνος ημιζωής τους δρώντας τοξικά. Ταυτόχρονα επέρχεται εκφύλιση των ακουστικών κηλίδων της αιθούσης (το ελλειπτικό κυστίδιο είναι πιο ευαίσθητο από το σφαιρικό) και των γαγγλιακών κυττάρων του ελικοειδούς γαγγλίου. Κλασσικά ωτοτοξικά φάρμακα είναι τα αντιβιοτικά της ομάδας των αμινογλυκοσιδών, αντιρευματικά, αντιελονοσιακά, σαλικιλικά καθώς και ορισμένα διουρητικά της αγκύλης. Βέβαια, είναι γνωστό ότι σήμερα υπάρχουν άνω των 200 ωτοτοξικών ουσιών ικανές να προκαλέσουν σημαντική βλάβη, αλλά η δράση αυτών εξαρτάται και από πολλούς άλλους παράγοντες όπως τη δόση του φαρμάκου, τη διάρκεια της θεραπείας (π.χ. πάνω από 10-12 ημέρες), την καλή ή μη νεφρική λειτουργία, γενετική προδιάθεση του mtDNA, προϋπάρχουσα νευροαισθητήρια βαρηκοΐα, ηλικία άνω των 65 ετών, ταυτόχρονη χορήγηση διουρητικών και αμινογλυκοσιδών, κ.λ.π.

Περιπτώσεις επίσης επίκτητης κοχλιακής βαρηκοΐας είναι δυνατόν να προκαλέσουν αυτοάνοσα νοσήματα ή άλλες ανοσολογικές καταστάσεις όπως η νόσος Wegener (κοκκιωματώδης αγγειΐτιδα του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού σωλήνα, συμφόρηση και πόνος παραρρινίων κόλπων, καταστροφή του ωτικού χόνδρου και σπειραματονεφρίτιδα), η οζώδης παναρτηριΐτιδα, προκαλώντας βλάβη της αγγειώδους ταινίας, η υποτροπιάζουσα αυτοάνοση πολυχονδρίτιδα και τέλος το σύνδρομο Cogan (μεσεγγυματική κερατίτιδα και αγγειακό ισχαιμικό του έσω ωτός) (Σκεύας 2002).

Όσον αφορά τις επίκτητες οπισθοκοχλιακές βαρηκοΐες μπορούν να προκληθούν από όγκους της γεφυροπαρεγκεφαλιδικής γωνίας ή από νευρίτιδα του ακουστικού νεύρου.



ΜΙΚΤΟΥ ΤΥΠΟΥ ΒΑΡΗΚΟΪΑ

Στη βαρηκοΐα μικτού τύπου συνυπάρχουν δύο ή περισσότερα είδη βαρηκοΐας. Για πρακτικούς λόγους, ο όρος αυτός χρησιμοποιείται μόνο όταν βαρηκοΐα αγωγιμότητας και νευροαισθητήρια συνυπάρχουν στο ίδιο αυτί (Παπαφράγκος 1996).

Από κλινικοεργαστηριακής άποψης το ακουόγραμμα αυτού του τύπου βαρηκοΐας χαρακτηρίζεται από πτώση και των δύο καμπυλών, οστέινης και αέρινης, σε σχέση με το φυσιολογικό αλλά με παραμένον χάσμα μεταξύ τους, υποδεικνύοντας έτσι ότι η βλάβη είναι μικτή και αφορά τόσο το μέσο, όσο και το έσω ούς (Ηλιάδης 2002).

ΨΥΧΟΓΕΝΗΣ ΒΑΡΗΚΟΪΑ

Υπάρχουν περιπτώσεις ασθενών που είναι δυνατόν να παρουσιάζουν βαρηκοΐα χωρίς να μπορεί να αποδειχθεί ή να αιτιολογηθεί οργανική βλάβη ή ακόμα να μεγιστοποιούν μια αληθινή βλάβη της ακοής τους. Η δυσκολία στη διάγνωση μη οργανικών προβλημάτων της ακοής, αντικατοπτρίζεται από την ποικιλία των όρων που χρησιμοποιούνται για να περιγραφεί αυτή η κατάσταση: ψυχογενής βαρηκοΐα, βαρηκοΐα από προσποίηση, μη οργανική βαρηκοΐα, ψευδοϋπακουσία ή ακόμα λειτουργική βαρηκοΐα.

Η ψυχογενής βαρηκοΐα βασίζεται σε υποσυνείδητους παράγοντες, πρόκειται δηλαδή περί μιας ασυνείδητης προσποίησης. Συνήθως εμφανίζεται αιφνίδια σαν επακόλουθο μίας έντονης συγκινησιακής διαταραχής.

Η βαρηκοΐα από προσποίηση έχει βάση ενσυνείδητη υπερβολή που μεγαλοποιεί μια προϋπάρχουσα οργανική βαρηκοΐα ή είναι μια εσκεμμένη ενέργεια. Ανεξάρτητα από το αν ο ασθενής εσκεμμένα ή ασυνείδητα παρουσιάζει βαρηκοΐα, αυτό γίνεται ή επειδή πραγματικά υπάρχει ψυχολογικό πρόβλημα ή επειδή ο υποκρινόμενος περιμένει να κερδίσει κάτι από την πράξη του αυτή. Και οι δύο αυτοί όροι, ψυχογενής ή βαρηκοΐα από προσποίηση, είναι όχι και τόσο κατάλληλοι, γιατί κανένας γιατρός δεν μπορεί εύκολα και χωρίς την συμβολή συγκεκριμένων εξετάσεων (όπως η αντικειμενική ακουομετρία, οι ωτοακουστικές εκπομπές και τα προκλητά ακουστικά δυναμικά-ABR) να διακρίνει μεταξύ

ασυνείδητης και ενσυνείδητης βάσης την παρατηρηθείσα ανύψωση του οδού ακοής.

Μη οργανική βαρηκοΐα σημαίνει βαρηκοΐα που δεν οφείλεται σε οργανική βλάβη (μπορούν όμως να υπάρχουν περιπτώσεις μεγιστοποίησης οργανικού προβλήματος).

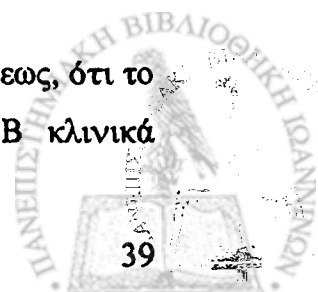
Ψευδοϋπακουσία εξ ορισμού είναι μια ψευδής ανύψωση του οδού ακοής. Αν και θεωρείται ο καταλληλότερος, έχει επικρατήσει ο όρος λειτουργική βαρηκοΐα.

Λειτουργική βαρηκοΐα σημαίνει ότι το ακουστικό σύστημα δεν λειτουργεί φυσιολογικά, ενώ η κλινική εξέταση αποκλείει εμφανή οργανική βλάβη ή δεν εξηγεί τον βαθμό βαρηκοΐας από την ύπαρξη συγκεκριμένης οργανικής βλάβης. Η ονομασία αυτή θεωρείται η πιο κατάλληλη γιατί περιγράφει το πρόβλημα χωρίς να αναφέρεται σε ασυνείδητη ή ενσυνείδητη αιτία βαρηκοΐας, αλλά και χωρίς να αποκλείει οργανική βλάβη (Παπαφράγκος 1996).

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ - ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΗΣ ΒΑΡΗΚΟΪΑΣ

Η βαρηκοΐα και γενικότερα ο κλάδος εκείνος που αφορά την γενετική της βαρηκοΐας αποτελεί ένα σύγχρονο και θελκτικό αντικείμενο έρευνας. Είναι γνωστό ότι οι μηχανισμοί πολλών κυτταρικών και ιστικών δυσλειτουργιών (και κατά συνέπεια νοσημάτων) αποτελούν την φαινοτυπική και κλινική εκδήλωση των γενετικών ανωμαλιών. Η πρωταρχική αιτία στα νοσήματα αυτά είναι μια αλλαγή στο DNA, του οποίου κάθε κύτταρο του πάσχοντος φέρει (κληρονομικά μεταβιβαζόμενη). Όλες λοιπόν οι περιπτώσεις εκείνες που αφορούν περιστατικά βαρηκοΐας, αντιμετωπίζονται από την επιστημονική κοινότητα με ιδιαίτερο ενδιαφέρον λόγω της τεράστιας κλινικής και γενετικής ετερογένειας που παρουσιάζουν (είτε αυτές εντάσσονται στην κατηγορία των προομιλητικών-μεταομιλητικών βαρηκοϊών, είτε είναι σποραδικές περιπτώσεις ή οικογενείς, συγγενείς ή επίκτητες, ή είτε ακόμα μπορούν να χαρακτηρισθούν σαν συνδρομικές ή μη περιπτώσεις).

Χαρακτηριστικό δε είναι, όσον αφορά τη σοβαρότητα της παθήσεως, ότι το 16% των ενηλίκων, παρουσιάζουν απώλεια ακοής έως και 25 dB κλινικά



αποδεδειγμένη, η οποία μεταβάλλεται με την πάροδο της ηλικίας τους (Davis 1989). Μεταγενέστερη έρευνα, ακόμα πιο αναλυτική, αλλάζει τα δεδομένα μας, αναφέροντας απώλεια ακοής (βαθμού δεν αναφέρει) σε ποσοστό 14% στο σύνολο του πληθυσμού σε άτομα ηλικίας μεταξύ των 45 και 64 ετών, ενώ αυξάνει το ποσοστό σε 30% σε άτομα ηλικίας μεγαλύτερης αυτής των 65 ετών (Hotchkiss 1989). Ο Morton σε μελέτη του το 1991 τονίζει ότι το 1/2 τουλάχιστον του ανδρικού πληθυσμού πέραν της ηλικίας των 65 ετών παρουσιάζει απώλεια ακοής της τάξεως των 53 dB στα 4.000 Hz, ενώ ποσοστό μεγαλύτερο του 50% του γενικότερου πληθυσμού, ανεξαρτήτως φύλου χαρακτηρίζεται από σημαντικότερο πρόβλημα βαρηκοΐας πέραν της ηλικίας των 80 ετών. Σημαντική επίσης είναι η στατιστική μελέτη του Roberts (Roberts 1968), δίνοντάς μας χαρακτηριστικά το επί τοις % ποσοστό σε άνδρες και γυναίκες, ταξινομημένα με βάση την ηλικία αυτών, απώλεια βαρηκοΐας κατά 26 dB:

Ηλικία	Άνδρες	Γυναίκες
18-24	1,2	0,4
25-34	1,4	1,3
35-44	3,7	2,2
45-54	4,1	4,6
55-64	10,6	10,1
65-74	30,5	26,2
75-79	48,7	47,4

Όσον αφορά τα παιδιά, 1 στα 1.000 γεννιούνται βαρήκοα ή αναπτύσσουν σοβαρού βαθμού βαρηκοΐα κατά την διάρκεια της παιδικής τους ηλικίας (Morton 1991). Σύμφωνα με μελέτες του ίδιου, με την ίδια αριθμητική συχνότητα (δηλ. 1 στα 1.000), αναπτύσσουν σοβαρού βαθμού βαρηκοΐα ή χάνουν πλήρως την ακοή τους πριν ακόμα ενηλικιωθούν. Η βελτίωση των παροχών στη δημόσια υγεία οδηγεί σε μείωση της συχνότητας των περιστατικών βαρηκοΐας οφειλόμενων σε λοιμώξεις, ιατρογενείς, περιγεννητικούς ή άλλους επίκτητους παράγοντες, ενώ η αλματώδης εξέλιξη της κλινικής γενετικής και η δυνατότητα διαγνώσεων γενετικών διαταραχών αυξάνει την σπουδαιότητα των κληρονομικών παραγόντων ως αιτίες βαρηκοΐας.



Βάση των επιστημονικών δεδομένων, το 50% των περιπτώσεων βαρηκοΐας στις αναπτυγμένες χώρες οφείλεται σε γενετικές ανωμαλίες (Marazita et al. 1993). Εκ του προαναφερθέντος ποσοστού, το 30% αποτελείται από συνδρομικές μορφές, ενώ στο υπόλοιπο 70% (μη συνδρομικών μορφών) κατατάσσονται με ποσοστό περίπου 77% οι περιπτώσεις εκείνες βαρηκοΐας που μεταβιβάζονται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και με ποσοστό περίπου 22% οι περιπτώσεις που κληρονομούνται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα. Ακολουθούν, με ποσοστά πραγματικά πολύ μικρά, περίπου 1% οι περιπτώσεις βαρηκοΐας που κληρονομούνται με φυλοσύνδετες μορφές μετάδοσης (X-linked), ενώ σε ποσοστό μικρότερο του 1% οφείλονται οι περιπτώσεις βαρηκοΐας λόγω μιτοχονδριακών μεταλλαγών (Morton 1991).

Σύγχρονες επιδημιολογικές και στατιστικές μελέτες είναι σε θέση σήμερα να μας δώσουν το ποσοστό ρίσκου εμφάνισης προομιλητικής βαρηκοΐας, έχοντας αποκλείσει περιβαλλοντολογικούς παράγοντες, βάση στοιχείων του γενεαλογικού και κληρονομικού ιστορικού.

Έτσι σε :

Α) οικογένεια με ένα ήδη πάσχον τέκνο, το ρίσκο επαναπόκτησης και δεύτερου τέκνου με το ίδιο πρόβλημα, έχοντας αποκλείσει αυστηρά άλλους παράγοντες, είναι 1 στα 10

Β) οικογένεια με ένα ήδη πάσχον τέκνο, και γνωστό ιστορικό συγγένειας εξ' αγκιστείας (ομόαιμοι συγγενείς), το ρίσκο επαναπόκτησης και δεύτερου τέκνου με το ίδιο πρόβλημα, είναι 1 στα 4

Γ) οικογένεια με δύο ήδη πάσχοντα τέκνα, το ρίσκο επαναπόκτησης και έτερου πάσχοντος τέκνου ανέρχεται σε 1 στα 4

Δ) οικογένεια με έναν πάσχοντα γονέα και ένα πάσχον τέκνο, το ρίσκο επαναπόκτησης και έτερου πάσχοντος τέκνου ανέρχεται σε 1 στα 2

Ε) οικογένεια με έναν πάσχοντα γονέα, έχει ρίσκο απόκτησης πάσχοντος τέκνου 1 στα 20

Ζ) οικογένεια με πάσχοντες συγγενείς υγιούς γονέα, έχει ρίσκο απόκτησης πάσχοντος τέκνου 1 στα 100

(Practical Genetic Counseling-Deafness).

Ο γονιδιακός τόπος που ελέγχεται με μοριακή ανάλυση στην παρούσα μελέτη είναι ο DFNB1 ο οποίος χαρτογραφήθηκε στο χρωμόσωμα 13 στο μακρύ σκέλος αυτού στη θέση q11 (13q11). Η πρώτη χαρτογράφηση του έγινε με

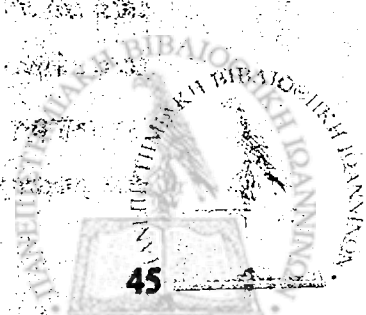
ανάλυση σύνδεσης σε 2 συγγενείς εξ' αίματος οικογένειες από την Τυνησία (Guilford et al. 1994). Το γονίδιο που αντιστοιχεί στον συγκεκριμένο τόπο, τον DFNB1, ονομάζεται GJB2. Πρόκειται περί ενός μικρού γονιδίου το οποίο έχει χαρτογραφηθεί πλήρως (Kelsell et al. 1997) (εικόνα 14) και η πρωτεΐνη που κωδικοποιεί, η συνδετίνη 26 (Cx26), αποτελούμενη από 225 αμινοξέα Μοριακού Βάρους 26 kD (εικόνα 9) ανήκει στην οικογένεια των συνδετινών με 4 διαμεμβρανικά, 2 εξωκυττάρια και 1 κυτταροπλασματικό λειτουργικό τμήμα αποτελώντας έτσι θεμελιώδες συστατικό των χασμοσυνδέσμων (Kelsell et al. 1997, Kumar και Gilula 1996).

Μεταλλάξεις στο γονίδιο GJB2 αναφέρθηκαν για πρώτη φορά σε 3 γενεαλογικά δένδρα Πακιστανών με αυτοσωματική υπολειπόμενη μορφή μεταβίβασης και σε γενεαλογικά δένδρα της Καυκάσιας φυλής με μη συνδρομική νευροαισθητήρια βαρηκοΐα μεταβιβαζόμενη με αυτοσωματική επικρατούσα μορφή (Chaib et al. 1994, Kelsell et al. 1997). Για το λόγο αυτό το γονίδιο GJB2, θεωρήθηκε ως το υπεύθυνο, ανεξαρτήτως του τρόπου μεταβίβασης (υπολειπόμενου ή επικρατούντα), στους DFNB1 και DFNA3 τόπους αντίστοιχα. Ταυτόχρονα, σε 39 από 65 Καυκάσιες οικογένειες με βαρηκοΐα μεταβιβαζόμενη με αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα, που μελετήθηκαν για μεταλλάξεις στην κωδικοποιούσα περιοχή του γονιδίου GJB2, ανευρέθησαν 62 μεταλλαγμένα αλληλόμορφα (Denoyelle et al. 1997). Οι μεταλλάξεις δε του γονιδίου GJB2, αντιπροσωπεύουν την πλειονότητα των περιπτώσεων προομιλητικής νευροαισθητήριας μη συνδρομικής αμφοτερόπλευρης βαρηκοΐας, μεταβιβαζόμενης με αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα, δεδομένου ότι είναι υπεύθυνες έως και για το 40% των περιστατικών του προαναφερθέντος τύπου βαρηκοΐας. Και συγκεκριμένα, μια μεταλλαγή του γονιδίου GJB2, η 35delG, αποδείχθηκε ότι απαντάται στο 85% των παθολογικών χρωμοσωμάτων (Estivill et al. 1998). Πρόκειται περί μίας σημειακής μεταλλαγής η οποία οφείλεται στην έλλειψη μιας Γουανίνης (G) από μια συνέχεια 6 Γουανινών στη νουκλεοτιδική θέση 30 με 35, δημιουργώντας έτσι ένα πρώιμο κωδικόνιο λήξης (stop codon) στο νουκλεοτίδιο 38.

Επίσης, παρερμηνεύσιμες (missense) μεταλλάξεις του γονιδίου GJB2 σε ετερόζυγη κατάσταση, είναι δυνατόν να μεταβιβασθούν με χαρακτήρα αυτοσωματικής επικρατούσας κληρονομικότητας, υπεύθυνες για προοδευτική, προομιλητική ή μεταομιλητική, ηπίου έως και σοβαρού βαθμού βαρηκοΐα ή κώφωση (DFNA3 γενετικός τύπος) (Denoyelle et al. 1998, Morle et al. 2000, Tekin et al. 2001).

Πέραν των μη συνδρομικών μορφών βαρηκοΐας, το γονίδιο GJB2 θεωρείται υπεύθυνο και για σπάνια σύνδρομα όπως το σύνδρομο Vohwinkel: νευροαισθητήρια βαρηκοΐα με πηρωσικό κερατόδερμα, ή παλαμοπελματικό κερατόδερμα κληρονομούμενο με αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα (Richard et al. 1998, Maestrini et al. 1999, Heathcote et al. 2000, Kelsell et al. 2001)

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



ΣΚΟΠΟΣ

Οι στόχοι της παρούσας μελέτης είναι οι εξής:

- 1) Προσδιορισμός της συμβολής της μεταλλαγής 35delG του γονιδίου GJB2 στην προομιλητική μη συνδρομική νευροαισθητήρια βαρηκοΐα σε Έλληνες ασθενείς και εντοπισμός φορέων αυτής σε συγγενείς.
- 2) Ο εντοπισμός της μεταλλαγής 35delG του γονιδίου GJB2 σε Έλληνες ασθενείς θα συμβάλλει στην έγκαιρη διάγνωση, κάνοντας εφικτή τη γενετική συμβουλευτική και τον προγεννητικό έλεγχο.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Το δείγμα των ασθενών που επιλέχθηκαν αποτελείται από 210 άτομα με ήπιου βαθμού βαρηκοΐα (από 20 μέχρι και 39 dB), μετρίου βαθμού (από 40 μέχρι και 69 dB), σοβαρού βαθμού (από 70 dB μέχρι και 89 dB) έως και βαριά μορφή προομιλητικής βαρηκοΐας ή κώφωση (άνω των 90 dB). Οι μετρήσεις έγιναν και στα δύο αυτιά, στις συχνότητες από 500 έως και 4.000 Hz. Επιλέχθηκαν από την Ω.Ρ.Λ. Κλινική του Περιφερειακού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Δουρούτης Ιωαννίνων, από την Ακουολογική Μονάδα της Ω.Ρ.Λ Κλινικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, από το Ακουολογικό-Νευροτολογικό Τμήμα του Νοσοκομείου Παιδών "Η Αγία Σοφία", από την Ω.Ρ.Λ. Κλινική του Νοσοκομείου Παιδών "Π. και Α. Κυριακού", καθώς και από άλλες κλινικές της χώρας που απευθύνθηκαν στη Διεύθυνση Γενετικής του Ινστιτούτου Υγείας του Παιδιού στο Νοσοκομείο Παιδών "Η Αγία Σοφία".

Κριτήριο επίσης της επιλογής των ασθενών αυτών ήταν η βαρηκοΐα να είναι νευροαισθητήρια, είτε εκ γενετής ή να παρουσιάστηκε κατά το πρώτο έτος της ζωής (προομιλητική περίοδος), μη συνδρομική και αμφοτερόπλευρη. Απαραίτητη δε προϋπόθεση για να ενταχθεί ο ασθενής στην παρούσα μελέτη είναι η Ελληνική του καταγωγή. Περιπτώσεις στις οποίες το ιατρικό ιστορικό αποδεικνύει-αναφέρει ότι άλλοι παράγοντες, μη γενετικοί, είναι υπεύθυνοι για βαρηκοΐα, εξαιρούνται από την παρούσα μελέτη. Δια τον λόγο αυτό συντάχθηκε ειδικό αναλυτικό ερωτηματολόγιο το οποίο συμπληρώνεται από τον εκάστοτε αρμόδιο γιατρό σε συνεργασία με τους γονείς του παιδιού, ούτως ώστε να έχουμε πλήρη επίγνωση του

προσωπικού και οικογενειακού του ιστορικού (Υπόμνημα Α). Οι περιπτώσεις βαρηκοΐας πρέπει να είναι μη συνδρομικές, νευροαισθητήριες και αμφοτερόπλευρες, ενώ οι ασθενείς ενημερώνονται για τον ερευνητικό χαρακτήρα του πρωτοκόλλου στον οποίο καλούνται να λάβουν μέρος (Υπόμνημα Β). Το δε πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Ινστιτούτου Υγείας του Παιδιού.

Απομόνωση DNA

Μέθοδος: Γενομικό DNA απομονώθηκε από τα λευκά κύτταρα του αίματος με τη μέθοδο του NaCl (Miller et al. 1988). Αυτή συνίσταται σε:

- 1) Λήψη 10 ml αίματος σε σωληνάριο με αντιπηκτικό EDTA. Προσθήκη 30 ml διαλύματος λύσης 1 ή dH₂O, ήπια αναδέυση και παραμονή στους 4° C για 30 min. Το διάλυμα λύσης 1 είναι υποτονικό αποκλειστικά για τα ερυθροκύτταρα που με αυτή την διαδικασία υφίστανται οσμωτικό σοκ και λύνονται. Η λύση τους αυτή είναι δυνατή και με απεσταγμένο νερό (dH₂O), όμως πρέπει να παραμείνει για μικρότερο χρονικό διάστημα (10 min) μαζί με τα κύτταρα του αίματος απ' ότι το διάλυμα λύσης I, διότι είναι δυνατόν να προκαλέσουμε πλην των ερυθροκυττάρων και λύση των λευκοκυττάρων που έχουν μεγαλύτερη οσμωτική αντοχή.
- 2) Φυγοκέντρωση στις 3.500 rpm για 15 min στους 4° C προκειμένου να καθιζάνουν τα λευκοκύτταρα και όποιοι πυρήνες έχουν εξαχθεί από αυτά. Απομάκρυνση του υπερκείμενου που αποτελείται από τα λυμένα ερυθροκύτταρα και το πλάσμα του αίματος.
- 3) Προσθήκη ξανά 15 ml διαλύματος λύσης I. Ήπια αναδέυση προκειμένου να λυθούν τυχόν ερυθροκύτταρα που δεν λύθηκαν στο 1° στάδιο. Φυγοκέντρωση στις 3.500 rpm για 15 min. Απομάκρυνση του υπερκείμενου που αποτελείται από τα λυμένα ερυθροκύτταρα και το πλάσμα του αίματος.
- 4) Επανάληψη των προαναφερθέντων βημάτων για καλλίτερο "καθαρισμό" από τα ερυθροκύτταρα.

5) Προσθήκη 5 ml διαλύματος λύσης II, ανακίνηση μέχρι την διάλυση του ιζήματος και παραμονή σε θερμοκρασία δωματίου για 15 min. Το διάλυμα λύσης II είναι υποτονικό για τα λευκοκύτταρα προκαλώντας έτσι την λύση τους.

6) Προσθήκη 100 ml πρωτεΐνης K και 400 μ l SDS 10%. Επώαση στους 37° C όλη νύχτα ή στους 55° C για 2 h. Η πρωτεΐνη διασπά τις πρωτεΐνες (στην περίπτωση αυτή τις ιστόνες και τις μη ιστόνες με τις οποίες είναι φυσιολογικά δεσμευμένο το DNA) και συντελεί στην απομάκρυνσή τους. Έτσι, υπό την επίδραση της πρωτεΐνης, αποδεσμεύονται από το καθαρό DNA και εν συνέχεια το SDS, που είναι αποδιατακτικό, τις μετουσιώνει, με αποτέλεσμα την κατακρήμνισή τους.

7) Προσθήκη 6 M NaCl και ισχυρή ανακίνηση για 30 sec. Με τον τρόπο αυτό αυξάνεται η ιονική ισχύς του αιμολύματος και καθίσταται πιο εφικτή η καταβύθιση των πρωτεϊνών και λοιπών μετουσιωμένων μεγαλομορίων.

8) Φυγοκέντρηση στις 3.500 rpm για 15 min, οπότε καθιζάνουν τα μετουσιωμένα μεγαλομόρια με μορφή ιζήματος, ενώ στο υπερκείμενο βρίσκεται διαλυμένο σε υδατικό διάλυμα το ολικό DNA.

9) Μεταφορά του υπερκειμένου σε άλλο σωληνάριο και φυγοκέντρηση στις 8.500 rpm για 10 min (ή εναλλακτικά στις 4.000 rpm για 20 min) προκειμένου να καθιζάνουν τυχόν εναπομείναντες μετουσιωμένες πρωτεΐνες.

10) Προσθήκη 2 όγκων απόλυτης αιθανόλης, οπότε λαμβάνει χώρα η κατακρήμνιση του DNA και εν συνεχεία συλλογή του με πιπέττα Pasteur. Η προσθήκη της αιθανόλης προκαλεί αφυδάτωση του περιβάλλοντος χώρου του DNA με αποτέλεσμα τη μετουσίωσή του (καθώς είναι διαλυτό μόνο σε υδατικά διαλύματα) και την επακόλουθη κατακρήμνισή του. Έτσι μπορούμε εύκολα να το συλλέξουμε ως μια άσπρη άμορφη μάζα.

11) Έκπλυση του DNA στην μύτη της πιπέττας Pasteur με 70% αιθανόλη για σταδιακή ενυδάτωσή του και διάλυσή του σε 1 ml ρυθμιστικού TE, ή σε 1 ml dH₂O. Το διάλυμα TE είναι καταλληλότερο κυρίως για φύλαξη του DNA για μεγάλα χρονικά διαστήματα σε σχέση με το dH₂O.

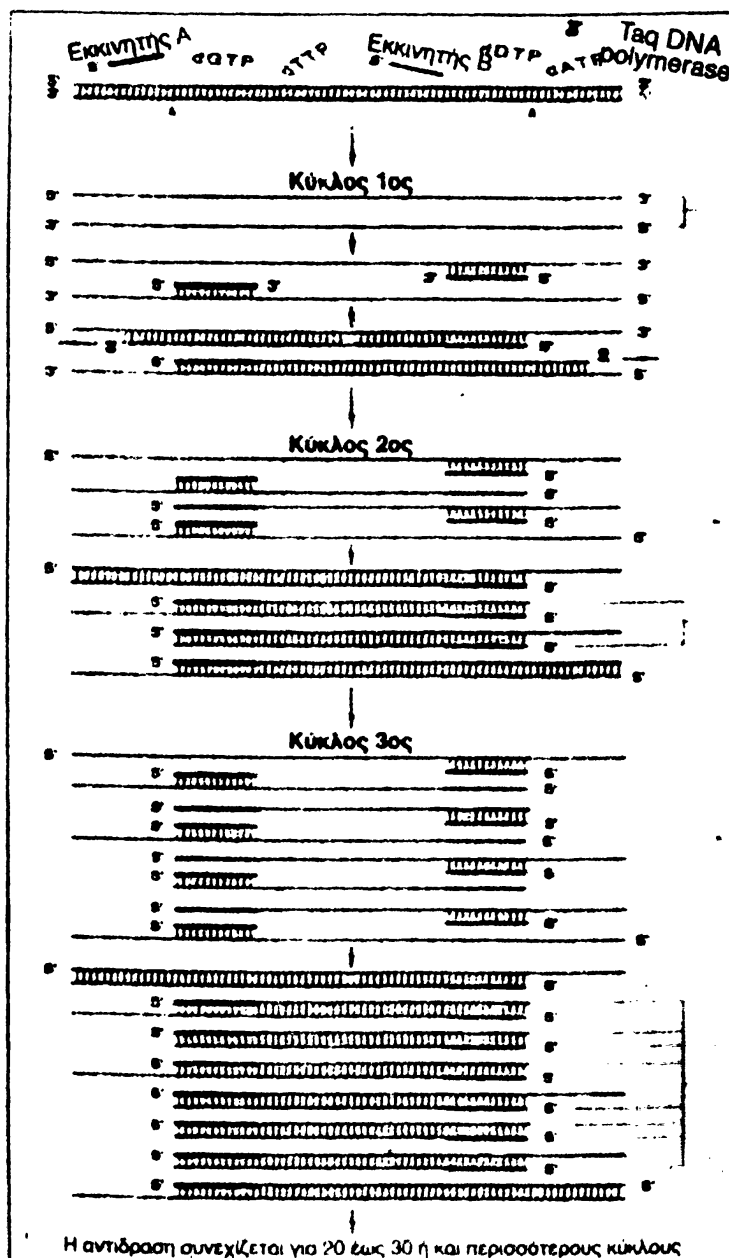
Υλικά - Αντιδραστήρια:

1. Αντιπηκτικό διάλυμα Na_2EDTA 10% w/v.
2. Διάλυμα Tris-EDTA (TE). (10 mM Tris-HCl, 1 mM EDTA και pH=8).
3. Διάλυμα Lysis I. (16,6 g NH_4Cl , 2,0 g KHCO_3 , 0.7 g EDTA- Na_2 και dH_2O σε τελικό όγκο 2 lt και pH=7).
4. Διάλυμα Lysis II. (2,42 g Tris HCl, 46,6 g NaCl, 1,48 g EDTA- Na_2 και dH_2O σε τελικό όγκο 2 lt και pH=8,3).
5. Διάλυμα NaCl 6 M.
6. Διάλυμα SDS 10%.
7. Πρωτεΐνωση K (10 mg/ml).
8. Απόλυτη αιθανόλη.
9. Αιθανόλη 70%.

Ανίχνευση της μεταλλαγής 35delG του γονιδίου GJB2

Μέθοδος: Η μεταλλαγή 35delG μπορεί να ανιχνευθεί με τη μέθοδο ARMS (Amplification Refractory Mutation System). Η μέθοδος αυτή αποτελεί παραλλαγή της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (PCR) και επιτρέπει την άμεση ανίχνευση γνωστής σημειακής μεταλλαγής με εξειδικευμένο πολλαπλασιασμό ενός αλληλόμορφου από το σύνολο του γονιδιακού DNA. Η αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης είναι μια ενζυμική μέθοδος ενίσχυσης μιας συγκεκριμένης ακολουθίας DNA in vitro (Saiki et al. 1988). Απαιτεί γνώση της πρωτοταγούς ακολουθίας του DNA, ή τουλάχιστον των άκρων του προς ενίσχυση τμήματος, προκειμένου να σχεδιαστούν και να συντεθούν ειδικοί ολιγονουκλεοτιδικοί εκκινητές που θα αποτελέσουν μόρια έναρξης (primers) για την DNA πολυμεράση. Επίσης απαιτείται η προσθήκη τριφωσφορικών δεοξυνουκλεοτιδίων που αποτελούν το υπόστρωμα της DNA πολυμεράσης αλλά και ιόντα $[\text{Mg}^+]$.

Πρόκειται για μια διαδικασία 3 θερμοδυναμικών αντιδράσεων (σταδίων) με τελικό αποτέλεσμα τη δημιουργία τεραστίων ποσοτήτων νέων ελίκων γενετικού υλικού. Το πρώτο στάδιο του κύκλου αφορά τη μετατροπή της διπλής έλικας του DNA στόχου σε απλή (αποδιάταξη-denaturation). Αυτό επιτυγχάνεται με θέρμανση στους 94°-95° C και ο χρόνος που απαιτείται για την πλήρη διάσπαση των ελίκων είναι 60 περίπου sec. Το δεύτερο στάδιο περιλαμβάνει την προσκόλληση (annealing) των ολιγονουκλεοτιδίων στα σημεία έναρξης της αντιγραφής του DNA στόχου, πραγματοποιείται δε συνήθως στους 50°-60° C και ο απαιτούμενος χρόνος για να ολοκληρωθεί κυμαίνεται από 1 έως 2 min. Τέλος στο τρίτο στάδιο συντελείται σύνθεση των νέων αλυσίδων στους 72° C, σε διάστημα 1 έως 2 min και πάντα προς τη διεύθυνση 5' προς 3' (σχήμα 1).



Σχήμα 1: αλυσιδωτή αντίδραση της DNA πολυμεράσης (PCR).

Η συγκεκριμένη μέθοδος βασίζεται στην ιδιότητα των PCR εκκινητών, σύμφωνα με την οποία ένα ολιγονουκλεοτίδιο με ένα μη συμπληρωματικό 3-άκρο δεν θα λειτουργήσει ως εκκινητής σε μια PCR αντίδραση. Για να προσδιοριστεί η ύπαρξη ή όχι μιας συγκεκριμένης σημειακής μεταλλαγής, το τελικό 3-άκρο του ενός εκκινητού σχεδιάζεται έτσι ώστε να έχει συμπληρωματικότητα με τη συγκεκριμένη μεταλλαγή. Μόνο εκείνα τα δείγματα DNA που είναι θετικά για τη μεταλλαγή τελικά θα δώσουν PCR προϊόν, ενώ αντίθετα δείγματα αρνητικά για την συγκεκριμένη μεταλλαγή δεν θα δώσουν καθόλου PCR προϊόν. Για την ανίχνευση της 35delG χρησιμοποιήθηκαν 2 ζεύγη εκκινητών. Το πρώτο ζεύγος mut/com επιτρέπει τον εντοπισμό των δειγμάτων που φέρουν την μεταλλαγή. Το δεύτερο ζεύγος noi/com επιτρέπει τον προσδιορισμό δειγμάτων που φέρουν την μεταλλαγή σε ομόζυγη κατάσταση. Έτσι, σε όλα τα δείγματα που ελέγχθηκαν, έγινε πρώτα PCR αντίδραση με εκκινητές mut και com. Σε όσα από αυτά υπήρχε PCR προϊόν (άρα και η 35delG), ακολούθησε και δεύτερη PCR αντίδραση με εκκινητές noi και com. Όσα δείγματα είχαν προϊόν PCR ήταν ομόζυγα για την 35delG, ενώ απουσία προϊόντος δηλώνει ετεροζυγωτία. Επίσης σε κάθε PCR αντίδραση συμπεριλαμβάνεται ένα ακόμα ζευγάρι εκκινητών, το οποίο πολλαπλασιάζει μια γνωστή περιοχή DNA, γεγονός που μας επιτρέπει τον εσωτερικό έλεγχο της επιτυχίας της ίδιας της αντίδρασης. Η αρχική μέθοδος ανίχνευσης της μεταλλαγής 35delG περιγράφηκε αρχικά από τους Scott et al. (1998), και τροποποιήθηκε από τους Antoniadis et al. (1999), με την προσθήκη ζεύγους εκκινητών (Amel A-B), με γνωστή αλληλουχία βάσεων προερχόμενων από το γονίδιο της αμελογενίνης, που βρίσκεται στα χρωμοσώματα X και Y, απαραίτητων για τον εσωτερικό έλεγχο της αντίδρασης.

Το πρόγραμμα στο θερμικό κυκλοποιητή (MJ Research PTC 200, Peltier Thermal Cycler) περιλαμβάνει αρχική αποδιάταξη 2 min στους 95° C, ακολουθούμενη από 30 κύκλους για 45 sec στους 94° C, 45 sec στους 60° C, και 1 min 30 sec στους 72° C, με τελική επέκταση 8 min στους 72° C (Antoniadis et al. 1999). Τα προϊόντα της αντίδρασης ηλεκτροφορούνται σε πήκτωμα αγαρόζης 3% (1,5% NuSieve) και επισκοπούνται σε υπεριώδη ακτινοβολία μετά από χρώση με βρωμιούχο εθίδιο (εικόνες 15, 16).

Υλικά – Αντιδραστήρια

Η αντίδραση PCR πραγματοποιείται σε τελικό όγκο 50 μ l και περιλαμβάνει

1. dH_2O
 2. 5 μ l 10X PCR ρυθμιστικό διάλυμα (200 μ M tri-HCl pH 8,4, 500 μ M KCl).
 3. 0,2 mM εκ των εξής: dATP, dCTP, dGTP και dTTP.
 4. 1,5 mM $MgCl_2$.
- 0,4 mM εκ των εκκινητών common και mutant ή normal αντίστοιχα.
5. 2,0 U από Taq (*Thermophilus aquaticus*) DNA πολυμεράση (Antoniadi et al. 1999).

Η νουκλεοτιδική αλληλουχία του εκκινητή normal είναι:

5' TTGGGGCACGCTGCAGACGATCCTGGGGAG 3'

του εκκινητή mutant είναι:

5' TTGGGGCACGCTGCAGACGATCCTGGGGAT 3'

του εκκινητή common είναι:

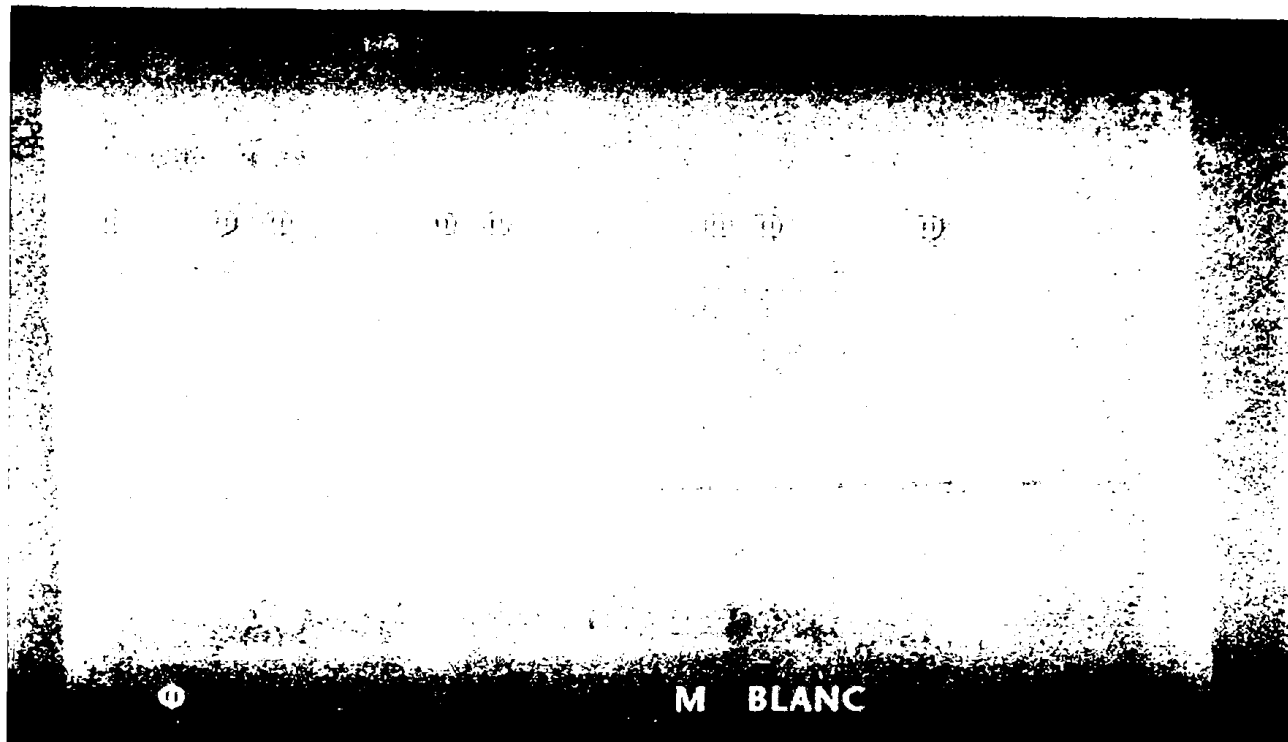
5' GAAGTAGTGATCGTAGCACACGTTCTTGCA 3'

Επίσης η νουκλεοτιδική αλληλουχία των εκκινητών από το γονίδιο της αμελογενίνης είναι:

Amel-A: 5' CCCTGGGCTCTGTAAAGAATAGTG 3'

Amel-B: 5' ATCAGAGCTTAAACTGGGAAGCTG 3'

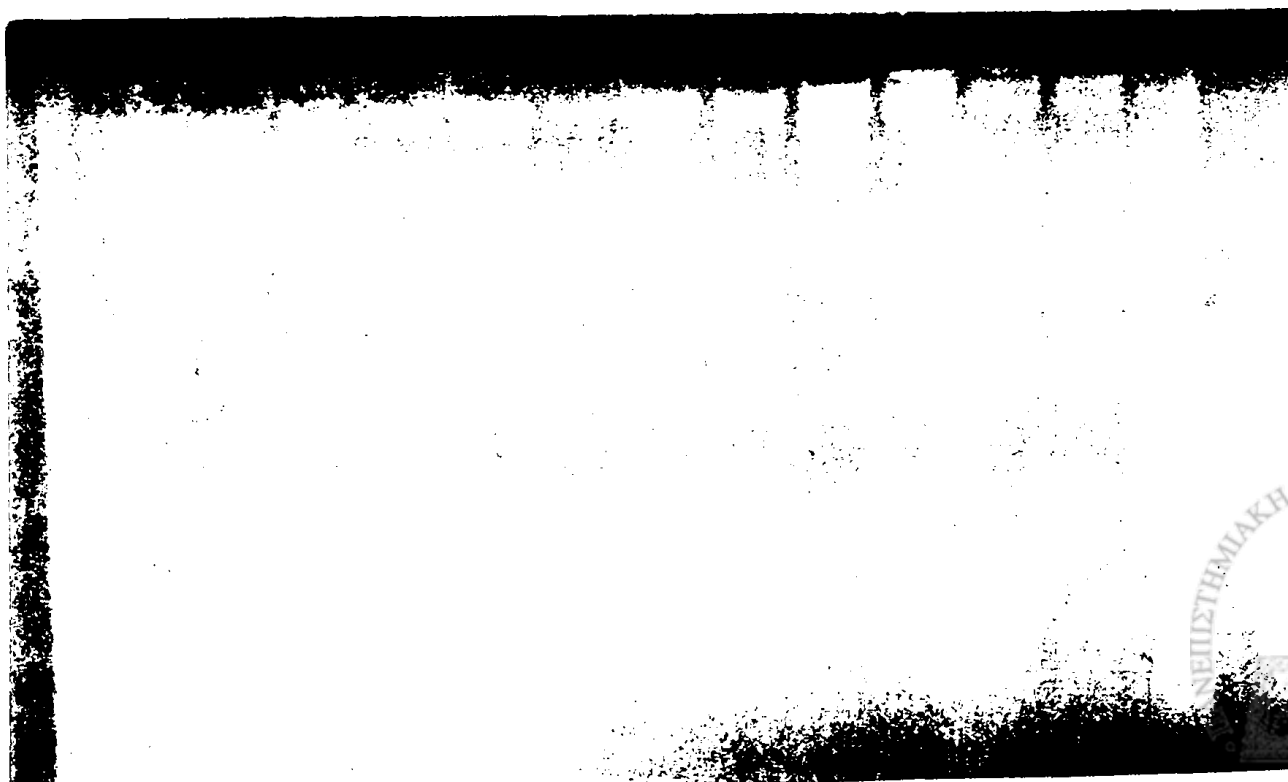
PRIMER: MUT



Εικόνα 15: ηλεκτροφορητική εικόνα PCR με χρήση μεταλλαγμένου εκκινητή.

Φ: φορέας μεταλλαγμένου εκκινητή, M: μάρτυρας.

PRIMER: NORMAL



Σε δείγματα ετερόζυγα για την μεταλλαγή 35delG έγινε ανάλυση αλληλουχίας για την ανίχνευση πιθανής δεύτερης μεταλλαγής του γονιδίου GJB2 σε συνεργασία με άλλα ερευνητικά κέντρα (Department of Medical Genetics, The John F. Kennedy Institute, Glostrup, Denmark, Τμήμα Γενετικής και Μοριακής Βιολογίας, "Μητέρα" Μαιευτικό και Χειρουργικό Κέντρο Α.Ε, Εργαστήριο Μοριακής Διαγνωστικής Ι/Ρ-ΡΠ, ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος) με την μέθοδο όπως περιγράφεται από τους Antoniadis et al. (2000) και Konstantopoulou et al. (2000).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Εξετάσθηκαν συνολικά 500 άτομα εκ των οποίων 210 ήταν δείκτες με νευροαισθητήρια προομιλητική αμφοτερόπλευρη μη συνδρομικής μορφής βαρηκοΐα, Ελληνικής καταγωγής. Εκ των 210 δεικτών, 108 ήταν άρρενες και 102 θήλεα. Ταυτόχρονα εξετάσθηκαν 71 γονείς άρρενες αυτών, 85 γονείς θήλεα, 23 αδέρφια άρρενα και 18 αδέρφια θήλεα. Το σύνολο των εξετασθέντων αποτέλεσαν επίσης 20 συγγενείς διάφορου βαθμού, 6 δείγματα ακατάλληλα λόγω μικρής ποσότητας αίματος ή επιμόλυνσης με αποτέλεσμα την μη επιτυχή απομόνωση DNA, και 67 δείκτες με βαρηκοΐα που οφείλεται σε άλλα αίτια (Πίνακας I και II).

ΠΙΝΑΚΑΣ I: Σύνολο εξετασθέντων

ΕΞΕΤΑΣΘΕΝΤΕΣ:	500	
ΔΕΙΚΤΕΣ: (1)	210	♂:108 ♀: 102
ΓΟΝΕΙΣ	156	♂: 71 ♀: 85
ΑΔΕΡΦΙΑ	41	♂: 23 ♀: 18
ΑΛΛΟΙ ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ:	20	
ΑΚΑΤΑΛΛΗΛΑ ΔΕΙΓΜΑΤΑ	6	
ΑΠΟΚΛΕΙΣΘΕΝΤΕΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΜΕΛΕΤΗ (2)	67	

(1): άτομα με νευροαισθητήρια αμφοτερόπλευρη προομιλητική μη συνδρομική βαρηκοΐα, Ελληνικής καταγωγής.

(2): άτομα αποκλεισθέντα λόγω άλλων αιτιών όπως: μεταομιλητική βαρηκοΐα, μονόπλευρη βαρηκοΐα, λόγω συνδρομικών μορφών, λόγω παθήσεων οφειλόμενες σε ιογενείς λοιμώξεις, λόγω κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων, λόγω παρατεταμένης χρήσης αντιβιοτικών, λόγω παραμονής σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, λόγω μη Ελληνικής καταγωγής άτομα και τέλος πάσχοντες με παντελή έλλειψη στοιχείων.

Εκ των 67 ασθενών που αποκλείστηκαν από την παρούσα μελέτη λόγω μη νευροαισθητήριας προομιλητικής βαρηκοΐας ή λόγω άλλων αιτιών, 14 από αυτούς παρουσίαζαν μεταομιλητική βαρηκοΐα, 6 μονόπλευρη βαρηκοΐα, ενώ 21 εξ' αυτών παρουσίαζαν συνδρομικές μορφές βαρηκοΐας (Πίνακας II). Επίσης 6 παρουσίαζαν άλλες αιτίες προομιλητικής βαρηκοΐας, 4 αποκλείστηκαν λόγω μη Ελληνικής καταγωγής, 14 λόγω παντελούς έλλειψης στοιχείων και 2 εκ των εξετασθέντων δεν ήταν βαρήκοοι (εξετάστησαν γιατί είχαν συγγενείς 1^{ου} βαθμού με σοβαρό πρόβλημα βαρηκοΐας και δεν θέλησαν να θέσουν συγγενικά τους πρόσωπα στην ψυχολογική διαδικασία της εξέτασης ή αρνήθηκαν για προσωπικούς τους λόγους να εξετασθούν) (Πίνακας II).

Εκ των 14 εξετασθέντων με μεταομιλητική βαρηκοΐα, ύστερα από λεπτομερή μελέτη του οικογενειακού και προσωπικού τους ιστορικού, εικάζουμε ότι σε 2 εξ' αυτών η μεταομιλητική βαρηκοΐα μπορεί να οφείλεται σε μηνιγγίτιδα, σε 1 λόγω μακροχρόνιας παραμονής σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και σε 1 έπειτα από θεραπευτική αγωγή λόγω λευχαιμίας (Πίνακας II). Για τους υπόλοιπους 10 δεν γνωρίζουμε τα ακριβή αίτια της μεταομιλητικής τους βαρηκοΐας.

Εκ των 21 συνδρομικών μορφών βαρηκοΐας: 3 εκ των εξετασθέντων παρουσίαζαν το σύνδρομο Usher (νευροαισθητήρια βαρηκοΐα και μελαγχρωματική αμφιβληστροειδοπάθεια), 2 το σύνδρομο Waardenburg (μερικός αλβινισμός, ετεροχρωμία ίριδος και νευροαισθητήρια βαρηκοΐα), 2 το σύνδρομο Pendred (νευροαισθητήρια βαρηκοΐα και βρογχοκήλη), 1 με σύνδρομο Sanfilippo (με βλεννοπολυσακχαρίδωση και νευροαισθητήρια βαρηκοΐα), 1 με νόσο Crouzon (υποπλασία άνω και κάτω γνάθου, κρανιοστένωση, εξώφθαλμο, ανωμαλίες έξω και έσω ωτός και ατρησία οισοφάγου), 1 με σύνδρομο Leopard (δερματική φακίδωση, ηλεκτροκαρδιογραφικές ανωμαλίες, ανωμαλίες γεννητικών οργάνων, μυοσκελετικές δυσπλασίες και νευροαισθητήρια βαρηκοΐα), 1 με δυσπλασία Mondini (δυσπλασία ημικυκλίων σωλήνων), 1 με νεφρική ανεπάρκεια (πιθανώς σύνδρομο Alport) και 1 με μικτή βαρηκοΐα και περιλεμφικό συρίγγιο. Επίσης εξετάστηκαν 8 περιπτώσεις ασθενών με συμπτώματα που περιγράφονται στον Πίνακα II.

Εκ των 6 εξετασθέντων, που παρουσιάζουν μεν προομιλητική βαρηκοΐα, αποκλείονται όμως από την παρούσα μελέτη διότι ύστερα από λεπτομερή εξέταση τῶν προσωπικού και οικογενειακού τους ιστορικού διαπιστώνεται ότι η βαρηκοΐα αυτών οφείλεται σε άλλα αίτια όπως: επιβεβαιωμένα ενδομήτρια λοίμωξη από

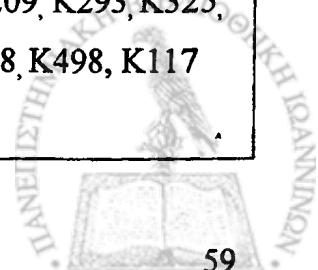
κυτταρομεγαλοϊό (CMV), ή αναφέρεται περίπτωση πάσχοντος ο οποίος υπέστη σοβαρότατη κρανιοεγκεφαλική κάκωση και παρέμεινε επί μεγάλου χρονικού διαστήματος σε μονάδα εντατικής θεραπείας σε κωματώδη κατάσταση ή ακόμη περίπτωση που πιθανολογείται η πρόκληση βλάβης λόγω παραμονής αυτού επί μεγάλου χρονικού διαστήματος σε αναπνευστήρα και χορήγησης ισχυρής δόσης αντιβιοτικών λόγω εγχείρησης συγγενούς καρδιοπάθειας. Τέλος αναφέρονται περιπτώσεις όπως: πάσχοντος με διαγνωσμένο αιμορραγικό εξάνθημα λόγω θρομβοπενίας, σηψαιμία και χορήγηση τριπλού σχήματος αντιβιοτικών επί μακρού, επίσης περίπτωση ασθενούς με μονόπλευρη βαρηκοΐα αλλά θετικός στα αντισώματα για ερυθρά και τέλος περίπτωση πάσχοντος με ιστορικό ερυθράς και χειρουργικής επέμβασης λόγω Βοτάλιου πόρου και μεσοκοιλιακής επικοινωνίας, με συνέπεια την πολυήμερη παραμονή αυτού σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και χορήγηση υψηλών δόσεων αντιβιοτικών.

ΠΙΝΑΚΑΣ II: Εξαιρεθέντες πάσχοντες

<p>ΑΤΟΜΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΘΕΝΤΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΜΕΛΕΤΗ</p>	<p>67</p>
<p>ΜΕΤΑΟΜΙΛΗΤΙΚΗ (14) / ΜΟΝΟΠΛΕΥΡΗ ΒΑΡΗΚΟΪΑ (6):</p>	<p>K2: μεταομιλητική K70: αιφνίδια απώλεια ακοής K97: πέραν των 30 ετών K103: μονόπλευρη K104: μεταομιλητική K124: μεταομιλητική K222: μεταομιλητική λόγω μηνιγγίτιδας K306: μεταομιλητική μετά από μεγάλου χρονικού διαστήματος θεραπευτική αγωγή λόγω λευχαιμίας K308: μεταομιλητική λόγω παραμονής στη Μ.Ε.Θ K318: μεταομιλητική λόγω μηνιγγίτιδας K344: σε ηλικία 7 ετών</p>

	<p>K374: μεταομιλητική</p> <p>K356: μονόπλευρη</p> <p>K392: μονόπλευρη</p> <p>K393: μεταομιλητική</p> <p>K402: μεταομιλητική</p> <p>K413: μονόπλευρη (C/T: ευμέγεθες εύρημα δ:1 cm)</p> <p>K414: μονόπλευρη</p> <p>K442: μεταομιλητική</p> <p>K497: μονόπλευρη</p>
<p>ΣΥΝΔΡΟΜΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΒΑΡΗΚΟΪΑΣ (21):</p>	<p>K5: σύνδρομο Sanfilippo</p> <p>K87: σκελετική δυσπλασία, αιμαγγειώματα, χαμηλό I.Q. Επιληπτικές κρίσεις</p> <p>K102: πρόωρο, ατελής χειλεοσχιστία άνω χείλους, κεντρικός χαλινός ατροφία αριστερού νεφρού, μετεγχειρητικές επιπλοκές κατά την αφαίρεση αυτού (Μ.Ε.Θ. χορήγηση αντιβίωσης), βαλβίδα οπίσθιας ουρήθρας</p> <p>K151: διαταραχή συμπεριφοράς, καθυστέρηση ομιλίας, υποτονία</p> <p>K160: σύνδρομο Waardenburg</p> <p>K166: επαναλαμβανόμενες ατονικές κρίσεις, κροταφική επιληψία</p> <p>K168: συνδρομική μορφή, υποψία νευρομυϊκού νοσήματος</p> <p>K172: νεφρική ανεπάρκεια (πιθανώς σύνδρομο Alport)</p> <p>K195: σύνδρομο Usher</p> <p>K201: σύνδρομο Leopard</p> <p>K202: νόσος Crouzon, ατρησία οισοφάγου</p> <p>K231: ψυχοκινητική καθυστέρηση, ΚΟΠ, θρομβοπενία, απλαστική αναιμία / υποκυτταρικό μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο</p>

	<p>K283: πιθανώς συνδρομική μορφή</p> <p>K299: σύνδρομο Waardenburg</p> <p>K317: μικτή βαρηκοΐα με περιλεμφικό συρίγγιο</p> <p>K319: δυσπλασία Mondini, C/T: δυσπλασία κοχλία</p> <p>K332: σύνδρομο Pendred</p> <p>K377: μικρές μορφογενετικές παραλλαγές</p> <p>K431: πιθανώς σύνδρομο Usher</p> <p>K433: πιθανώς σύνδρομο Usher</p> <p>K503: σύνδρομο Pendred</p>
<p>ΑΛΛΕΣ ΑΙΤΙΕΣ ΠΡΟΟΜΙΛΗΤΙΚΗΣ ΒΑΡΗΚΟΪΑΣ (6):</p>	<p>K71: ενδομήτρια λοίμωξη από CMV</p> <p>K169: κρανιοεγκεφαλική κάκωση με κόμα, παραμονή σε Μ.Ε.Θ.</p> <p>K173: παραμονή για μεγάλο χρονικό διάστημα σε αναπνευστήρα και χορήγηση μεγάλων δόσεων αντιβιοτικών λόγω εγχείρησης συγγενούς καρδιοπάθειας</p> <p>K193: αιμορραγικό εξάνθημα λόγω θρομβοπενίας, σηψαιμία, χορήγηση τριπλού σχήματος αντιβιοτικών επί μακράν</p> <p>K194: μονόπλευρη βαρηκοΐα, θετικά αντισώματα για ερυθρά</p> <p>K282: ερυθρά, εγχείρηση λόγω Βοτάλιου πόρου και μεσοκοιλιακής επικοινωνίας, χορήγηση υψηλών δόσεων αντιβιοτικών και παραμονή σε Μ.Ε.Θ.</p>
<p>ΜΗ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΚΑΤΑΓΩΓΗΣ (4)</p>	<p>K82, K90, K384, K448</p>
<p>ΠΑΝΤΕΛΗΣ ΕΛΛΕΙΨΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ (14)</p>	<p>K106, K121, K116, K196, K209, K293, K325, K326, K445, K457, K458, K478, K498, K117</p>



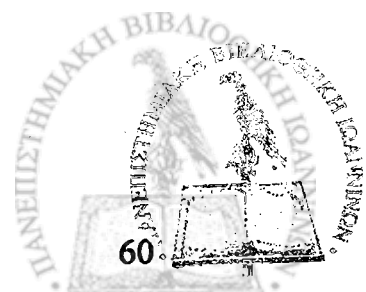
ΕΞΕΤΑΣΘΕΝΤΕΣ ΜΗ ΒΑΡΗΚΟΟΙ (2)	Κ362: κ.φ. Εξετάσθηκε λόγω βαρήκοης αδερφής Κ447: κ.φ. Εξετάσθηκε λόγω βαρήκοων συγγενών
---	---

Έκ των 210 πασχόντων-δεικτών, τα 148 ήταν παιδιά, 11 ήταν ενήλικες και σε 51 δείκτες δεν είχαμε επαρκή στοιχεία για την ηλικία τους. Από τα παιδιά: 73 είχαν ηλικία \leq ετών, σε 61 η ηλικία τους κυμαίνονταν μεταξύ 5 και 10 ετών ενώ σε 14 η ηλικία τους κυμαίνονταν μεταξύ 10 και 18 ετών (Πίνακας III).

ΠΙΝΑΚΑΣ III: Ηλικία πασχόντων δεικτών

	ΠΑΙΔΙΑ	≤ 5 ετών	5-10 ετών	10-18 ετών
ΗΛΙΚΙΑ ΕΞΕΤΑΣΘΕΝΤΩΝ	148	73	61	14
ΑΝΕΥ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ	ΕΝΗΛΙΚΕΣ 11			
	51			

Όσον αφορά τον τόπο καταγωγής τους 84 εξ' αυτών προέρχονταν από την Μακεδονία, 3 από την Ήπειρο, 6 από την Θεσσαλία, 75 από την Στερεά Ελλάδα, 2 από την Εύβοια, 8 από την Πελοπόννησο, 7 από την Κρήτη, 1 από τα Επτάνησα και τέλος από τα νησιά του Αιγαίου Πελάγους 5 εκ των Κυκλάδων, 3 από τα Δωδεκάνησα, 2 από την Χίο και 1 από την Μυτιλήνη (Πίνακας IV). Χωρίς επαρκή στοιχεία για την γεωγραφική τους καταγωγή ήταν 13.



ΠΙΝΑΚΑΣ IV: Τόπος γεωγραφικής καταγωγής πασχόντων δεικτών

ΠΕΡΙΟΧΕΣ	ΔΕΙΚΤΕΣ
ΘΡΑΚΗ	
ΜΑΚΕΔΟΝΙΑ	84
ΗΠΕΙΡΟΣ	3
ΘΕΣΣΑΛΙΑ	6
ΣΤΕΡΕΑ ΕΛΛΑΔΑ	75
ΕΥΒΟΙΑ	2
ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΣ	8
ΚΡΗΤΗ	7
ΕΠΤΑΝΗΣΑ	1
ΝΗΣΟΙ ΑΙΓΑΙΟΥ ΠΕΛΑΓΟΥΣ	
ΜΥΤΙΛΗΝΗ	1
ΣΥΡΟΣ	1
ΠΑΡΟΣ	2
ΡΟΔΟΣ	2
ΚΑΛΥΜΝΟΣ	1
ΧΙΟΣ	2
ΙΟΣ	1
ΜΥΚΟΝΟΣ	1
ΑΝΕΥ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ	13

Επιστρέφοντας στους 210 ασθενείς-δείκτες μας που αποτέλεσαν και το αντικείμενο της έρευνάς μας (Πίνακας V), καταλήγουμε ύστερα από την εξέταση της μοριακής ανάλυσης του γονιδίου GJB2 για την συνδετίνη 26, ότι: 64 εξ' αυτών είναι ομόζυγοι για την μεταλλαγή 35delG [δηλαδή είναι διπλοί φορείς του μεταλλαγμένου γονιδίου της συνδετίνης 26 (GJB2) και συμβολίζονται ως εξής: 35delG/35delG], 6 είναι ετερόζυγοι για την μεταλλαγή 35delG δίχως να βρεθεί δεύτερη μεταλλαγή του γονιδίου GJB2 μετά από ανάλυση αλληλουχίας [δηλαδή είναι φορείς μόνο μια φορά του μεταλλαγμένου γονιδίου της συνδετίνης 26 (GJB2), και συμβολίζονται ως εξής: 35delG/-], σε 133 δεν παρατηρήθηκε η μεταλλαγή 35delG και συμβολίζονται ως εξής: -/- και τέλος ανευρέθησαν 7 ασθενείς σύνθετοι ετεροζυγώτες (Πίνακας VI). Όλοι εκ των προαναφερθέντων 7 σύνθετων

ετεροζυγωτών φέρουν, πέραν της 35delG μεταλλαγής, ταυτόχρονα μια δεύτερη μεταλλαγή στο ίδιο όμως γονίδιο. Και συγκεκριμένα 2 εξ' αυτών φέρουν την R184P, 2 φέρουν την L90P, 2 την W24X, και τέλος 1 την 291insA (Πίνακας VI).

Σε ταυτόχρονη μελέτη για συγκεκριμένες μιτοχονδριακές μεταλλαγές, υπεύθυνες για μη συνδρομική βαρηκοΐα, ανευρέθησαν οι: A1555G σε δύο περιπτώσεις (στον K409: αρνητικό για την 35delG και στον K449: ετερόζυγο για την 35delG) και η A7445G σε μία περίπτωση (στον K327: ετερόζυγο για την 35delG) (Grigoriadou et al. 2001).

Σε παράλληλη επίσης μελέτη, σε εργαστήριο του εξωτερικού, ανευρέθηκε μια περίπτωση με δύο μεταλλαγές του γονιδίου TMPRSS3 ως αιτία βαρηκοΐας (K208: αρνητικό για την 35delG). (Wattenhofer et al. 2002).

ΠΙΝΑΚΑΣ V: Κλινικά στοιχεία και γονότυπος εξετασθέντων δεικτών

Νούμερο Δείκτη	Σποραδική Περίπτωση	Οικογενής Περίπτωση	Βαθμός Βαρηκοΐας*	GJB2 Γονότυπος
K1	Ναι		Μετρίου	35delG / -
K3		Ναι (2 αδέρφια)	Βαριάς Μορφής	35delG / R184P
K4	Ναι		Μετρίου	- / -
K6	Ναι		Σοβαρού	- / -
K11	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K14	Ναι		Σοβαρού	35delG / 35delG
K17	Ναι		Σοβαρού	- / -
K19	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K20		Ναι (γενεαλογικό δένδρο)	Βαριάς Μορφής	35delG / 35delG
K23		Ναι (γενεαλογικό δένδρο)	Βαριάς Μορφής	35delG / 35delG
K26		Ναι	Σοβαρού	35delG / 35delG

K29		Ναι	Βαριάς Μορφής	35delG / 35delG
K32		Ναι	Βαριάς Μορφής	- / -
K33	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K36	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K39	Ναι		Μετρίου	35delG / 35delG
K43		Ναι (2 αδέρφια)	Βαριάς Μορφής	- / -
K45	Ναι		Βαριάς Μορφής	35delG / 35delG
K46	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K49	Ναι		Σοβαρού	- / -
K50		Ναι (γενεαλογικό δένδρο)	Ήπιου	- / -
K53	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K54	Ναι		Βαριάς Μορφής	35delG / 35delG
K55		Ναι (2 αδέρφια)	Μετρίου	- / -
K57	Ναι		Μετρίου	- / -
K58	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K59	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K60	Ναι		Μετρίου	- / -
K61	Ναι		Βαριάς Μορφής	35delG / 35delG
K62		Ναι (2 αδέρφια)	Μετρίου	- / -
K64		Ναι (γενεαλογικό δένδρο)	Σοβαρού	35delG / 35delG
K66		Ναι (γενεαλογικό δένδρο)	Μετρίου	- / -
K74		Ναι (2 αδέρφια)	Βαριάς Μορφής	35delG / 35delG
K76		Ναι	Ήπιου	35delG / 35delG

		(2 αδέρφια)		
K79	Ναι		Βαριάς Μορφής	35delG / 35delG
K91		Ναι (γενεαλογικό δένδρο)	Σοβαρού	35delG / 35delG
K94		Ναι	Σοβαρού	35delG / 35delG
K96	Ναι		Σοβαρού	- / -
K100	Ναι		Σοβαρού	35delG / 35delG
K101		Ναι (γενεαλογικό δένδρο)	Ήπιου	- / -
K107	Ναι		Σοβαρού	35delG / 35delG
K108	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K109	Ναι		Μετρίου	35delG / 35delG
K110	Ναι		Ήπιου	- / -
K111		Ναι (γενεαλογικό δένδρο)	Ήπιου	35delG / -
K114	Ναι		Ήπιου	- / -
K115	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K118	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K120	Ναι		Βαριάς Μορφής	35delG / 35delG
K122	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K125	Ναι		Ήπιου	- / -
K126	Ναι		Σοβαρού	- / -
K127		Ναι	Σοβαρού	35delG / 35delG
K128	Ναι		Σοβαρού	35delG / 35delG
K130		Ναι (γενεαλογικό δένδρο)	Σοβαρού	35delG / 35delG
K132	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K136	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K139	Ναι		Ήπιου	- / -

K142	Ναι		Ήπιου	- / -
K146		Ναι (2 αδέρφια)	Βαριάς Μορφής	- / -
K150	Ναι		Μετρίου	- / -
K152	Ναι		Σοβαρού	- / -
K154	Ναι		Σοβαρού	- / -
K155		Ναι (2 αδέρφια)	Σοβαρού	- / -
K156	Ναι		Μετρίου	- / -
K157	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K158	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K159	Ναι		Μετρίου	35delG / 35delG
K161	Ναι		Σοβαρού	- / -
K162	Ναι		Μετρίου	- / -
K163	Ναι		Βαριάς Μορφής	35delG / 291insA
K170		Ναι (2 αδέρφια)	Βαριάς Μορφής	- / -
K176	Ναι		Σοβαρού	35delG / 35delG
K177	Ναι		Σοβαρού	35delG / 35delG
K181	Ναι		Βαριάς Μορφής	35delG / 35delG
K182	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K184	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K187	Ναι		Βαριάς Μορφής	35delG / 35delG
K190		Ναι (γενεαλογικό δένδρο)	Ήπιου	- / -
K192	Ναι		Βαριάς Μορφής	35delG / 35delG
K197	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K198	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K199	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K208	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / - TMPRSS3
K213		Ναι	Ήπιου	- / -

K215	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K219	Ναι		Σοβαρού	35delG / W24X
K223	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K226	Ναι		Βαριάς Μορφής	35delG / 35delG
K233	Ναι		Σοβαρού	- / -
K235	Ναι		Σοβαρού	- / -
K236	Ναι		Μετρίου	- / -
K237	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K238		Ναι	Βαριάς Μορφής	- / -
K239	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K240	Ναι		Ήπιου	- / -
K241	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K242	Ναι		Σοβαρού	35delG / 35delG
K243	Ναι		Βαριάς Μορφής	35delG / 35delG
K244	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K245	Ναι		Βαριάς Μορφής	35delG / 35delG
K246	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K247	Ναι		Βαριάς Μορφής	35delG / 35delG
K250	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K252	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K253	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K254		Ναι (2 αδέρφια)	Βαριάς Μορφής	35delG / 35delG
K255	Ναι		Βαριάς Μορφής	35delG / 35delG
K256	Ναι		Σοβαρού	- / -
K257	Ναι		Βαριάς Μορφής	35delG / 35delG
K258	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K259	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K260	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K263		Ναι (2 αδέρφια)	Βαριάς Μορφής	35delG / 35delG
K264	Ναι		Σοβαρού	35delG / -

K265		Ναι	Βαριάς Μορφής	- / -
K266	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K268		Ναι (2 αδέρφια)	Βαριάς Μορφής	35delG / 35delG
K270	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K271	Ναι		Βαριάς Μορφής	35delG / 35delG
K272	Ναι		Βαριάς Μορφής	35delG / 35delG
K273	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K274	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K275	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K276	Ναι		Σοβαρού	- / -
K278	Ναι		Ήπιου	- / -
K279	Ναι		Βαριάς Μορφής	35delG / 35delG
K284		Ναι (γενεαλογικό δένδρο)	Σοβαρού	- / -
K285	Ναι		Σοβαρού	- / -
K286	Ναι		Βαριάς Μορφής	35delG / 35delG
K287	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K288	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K289	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K290	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K291	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K292	Ναι		Βαριάς Μορφής	35delG / 35delG
K294	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K295		Ναι (2 αδέρφια)	Σοβαρού	- / -
K304	Ναι		Σοβαρού	35delG / 35delG
K305	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K307	Ναι		Μετρίου	35delG / 35delG
K310	Ναι		Βαριάς Μορφής	35delG / 35delG
K311	Ναι		Σοβαρού	35delG / 35delG

K312	Ναι		Βαριάς Μορφής	35delG / 35delG
K313	Ναι		Σοβαρού	35delG / 35delG
K322	Ναι		Μετρίου	35delG / L90P
K323		Ναι (2 αδέρφια)	Μετρίου	- / -
K327	Ναι		Ήπιου	35delG / - A7445G
K330	Ναι		Σοβαρού	- / -
K331		Ναι	Βαριάς Μορφής	- / -
K333	Ναι		Σοβαρού	- / -
K334		Ναι	Μετρίου	- / -
K339		Ναι (2 αδέρφια)	Σοβαρού	35delG / 35delG
K342	Ναι		Βαριάς Μορφής	35delG / 35delG
K343	Ναι		Ήπιου	- / -
K345	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K346		Ναι	Βαριάς Μορφής	35delG / 35delG
K350		Ναι (2 αδέρφια)	Βαριάς Μορφής	- / -
K357		Ναι	Σοβαρού	- / -
K358	Ναι		Σοβαρού	- / -
K359	Ναι		Βαριάς Μορφής	35delG / W24X
K365	Ναι		Σοβαρού	- / -
K366		Ναι (γενεαλογικό δένδρο)	Βαριάς Μορφής	35delG / 35delG
K367	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K368	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K369	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K370	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K371	Ναι		Σοβαρού	35delG / 35delG
K372	Ναι		Σοβαρού	- / -
K373	Ναι		Μετρίου	- / -

K381	Ναι		Σοβαρού	35delG / L90P
K382	Ναι		Σοβαρού	- / -
K385		Ναι (γενεαλογικό δένδρο)	Βαριάς Μορφής	35delG / 35delG
K388	Ναι		Σοβαρού	- / -
K389	Ναι		Σοβαρού	- / -
K394	Ναι		Ήπιου	- / -
K403	Ναι		Βαριάς Μορφής	35delG / 35delG
K407	Ναι		Ήπιου	- / -
K408	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K409		Ναι (γενεαλογικό δένδρο)	Μετρίου	- / - A1555G
K410	Ναι		Σοβαρού	35delG / 35delG
K411	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K412	Ναι		Μετρίου	- / -
K415		Ναι (2 αδέρφια)	Βαριάς Μορφής	- / -
K418	Ναι		Βαριάς Μορφής	35delG / 35delG
K420	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K426	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K429	Ναι		Σοβαρού	35delG / 35delG
K441	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K443	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K444	Ναι		Σοβαρού	35delG / 35delG
K449	Ναι		Μετρίου	35delG / - A1555G
K450	Ναι		Σοβαρού	- / -
K456	Ναι		Μετρίου	- / -
K459	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K460	Ναι		Μετρίου	- / -
K466		Ναι	Μετρίου	- / -

		(γενεαλογικό δένδρο)		
K467	Ναι		Σοβαρού	35delG / 35delG
K468	Ναι		Βαριάς Μορφής	35delG / R184P
K471		Ναι	Σοβαρού	- / -
K475	Ναι		Ήπιου	- / -
K476	Ναι		Βαριάς Μορφής	35delG / 35delG
K477	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K479	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K480	Ναι		Μετρίου	35delG / -
K482	Ναι		Βαριάς Μορφής	35delG / 35delG
K487	Ναι		Σοβαρού	- / -
K488	Ναι		Βαριάς Μορφής	- / -
K489		Ναι	Βαριάς Μορφής	35delG / 35delG
K490	Ναι		Ήπιου	- / -

- Βαριάς μορφής βαρηκοΐα ή κώφωση: έτσι χαρακτηρίζεται εκείνη κατά την οποία η απώλεια ακοής στο μικρότερο σε βλάβη αυτί είναι ≥ 90 dB, από τα 500 έως και τα 2.000 Hz.
- Σοβαρού βαθμού βαρηκοΐα: έτσι χαρακτηρίζεται εκείνη κατά την οποία η απώλεια ακοής στο μικρότερο σε βλάβη αυτί είναι μεταξύ των 70 και 89 dB, από τα 500 έως και τα 2.000 Hz.
- Μετρίου βαθμού βαρηκοΐα: έτσι χαρακτηρίζεται εκείνη κατά την οποία η απώλεια ακοής στο μικρότερο σε βλάβη αυτί είναι μεταξύ των 40 και 69 dB, από τα 500 έως και τα 2.000 Hz.
- Ήπιου βαθμού βαρηκοΐα: έτσι χαρακτηρίζεται εκείνη κατά την οποία η απώλεια ακοής στο μικρότερο σε βλάβη αυτί είναι μεταξύ των 20 και 39 dB, από τα 500 έως και τα 2.000 Hz.

ΠΙΝΑΚΑΣ VI: Γονότυπος 210 πασχόντων δεικτών με μη συνδρομική νευροαισθητήρια προομιλητική βαρηκοΐα

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ	ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ	ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΔΕΙΚΤΕΣ
ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ : 45	35delG/35delG	19
	35delG/R184P	1
	35delG/-	1
	-/-	24
ΣΠΟΡΑΔΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ: 165	35delG/35delG	45
	35delG/L90P	2
	35delG/W24X	2
	35delG/R184P	1
	35delG/291insA	1
	35delG/-	5
	-/-	109

Όσον αφορά τον βαθμό βαρηκοΐας των 64 ομόζυγων ασθενών: 26 εξ' αυτών είναι σποραδικές περιπτώσεις (με αρνητικό δηλαδή οικογενειακό ιστορικό σε προομιλητική βαρηκοΐα) και 11 εξ' αυτών είναι οικογενείς περιπτώσεις (θετικό οικογενειακό ιστορικό σε προομιλητική βαρηκοΐα) με βαριάς μορφής βαρηκοΐα που μπορεί να φθάνει έως και την κώφωση (Πίνακας VII). Επίσης 15 εξ' αυτών είναι σποραδικές περιπτώσεις και 7 οικογενείς με σοβαρού βαθμού βαρηκοΐα, 4 εξ' αυτών είναι σποραδικές περιπτώσεις μετρίου βαθμού βαρηκοΐα και τέλος 1 οικογενής περίπτωση με ήπια μορφή βαρηκοΐας.

Εκ των 6 ετερόζυγων ασθενών: 3 είναι σποραδικές περιπτώσεις με μετρίου βαθμού βαρηκοΐα, 1 σποραδική περίπτωση με σοβαρού βαθμού βαρηκοΐα, 1 οικογενής περίπτωση με ήπια μορφή βαρηκοΐας και τέλος 1 σποραδική περίπτωση με ήπια μορφή βαρηκοΐας.

Όσον αφορά τους σύνθετους ετεροζυγότες, για τους φορείς της μεταλλαγής R184P: ανευρέθησαν 2 περιπτώσεις με βαριάς μορφής βαρηκοΐα ή και κώφωση (εκ των οποίων 1 είναι σποραδική και 1 οικογενής), για τους φορείς της μεταλλαγής W24X: ανευρέθησαν 2 περιπτώσεις με βαθμό βαρηκοΐας στην μεν μια περίπτωση

βαριάς μορφής, στη δε δεύτερη σοβαρού βαθμού (και οι 2 περιπτώσεις είναι σποραδικές) και για τους φορείς της μεταλλαγής L90P: ανευρέθησαν 2 περιπτώσεις, μια με μετρίου και μια με σοβαρού βαθμού βαρηκοΐα (και οι 2 περιπτώσεις είναι σποραδικές). Επίσης ο σύνθετος ετεροζυγώτης φορέας της μεταλλαγής 291insA ανήκει στην κατηγορία των σποραδικών περιπτώσεων με βαριάς μορφής βαρηκοΐα ή κώφωση (Πίνακας VII).

Τέλος οι 133, εκ των 210 εξετασθέντων, στους οποίους δεν ανευρέθησαν μεταλλαγές του γονιδίου GJB2 αποτελούνται από 63 σποραδικές και 9 οικογενείς περιπτώσεις με βαριάς μορφής βαρηκοΐα ή κώφωση, 23 σποραδικές και 5 οικογενείς περιπτώσεις με σοβαρού βαθμού βαρηκοΐα, 11 σποραδικές και 6 οικογενείς περιπτώσεις με μετρίου βαθμού βαρηκοΐα και τέλος 12 σποραδικές περιπτώσεις και 4 οικογενείς με ήπιου βαθμού βαρηκοΐα (Πίνακας VII).

ΠΙΝΑΚΑΣ VII: Βαθμός βαρηκοΐας πασχόντων

ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ	ΗΜΙΟΥ ΒΑΘΜΟΥ		ΜΕΤΡΙΟΥ ΒΑΘΜΟΥ		ΣΟΒΑΡΟΥ ΒΑΘΜΟΥ		ΒΑΡΙΑΣ ΜΟΡΦΗΣ Η' ΚΩΦΩΣΗ	
	ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΣ	ΣΥΓΓΡΑΜΜΕΣ	ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΣ	ΣΥΓΓΡΑΜΜΕΣ	ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΣ	ΣΥΓΓΡΑΜΜΕΣ	ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΣ	ΣΥΓΓΡΑΜΜΕΣ
35delG/35delG	1			4	7	15	11	26
35delG/-	1	1		3		1		
-/-	4	12	6	11	5	23	9	63
+R184P							1	1
+W24X								1
+L90P				1		1		
35delG/Z91insA								1



Σε συγκριτική μελέτη σχέσεως ανιχνευθέντων μεταλλαγών μεταξύ των 64 ομόζυγων ασθενών (35delG/35delG) και των γονέων αυτών προκύπτει ότι: σε 21 περιπτώσεις εξετάσθησαν και οι δύο γονείς αυτών και ανευρέθησαν όλοι ετερόζυγοι (35delG/-) όπως άλλωστε ήταν αναμενόμενο βάσει των νόμων της κληρονομικότητας του Mendel, σε 2 περιπτώσεις εξετάσθηκαν μόνο οι άρρενες γονείς αυτών και σε 3 περιπτώσεις μόνο οι μητέρες αυτών (και στις 5 περιπτώσεις το αποτέλεσμα ήταν το ίδιο: 35delG/-) (Πίνακας VIII).

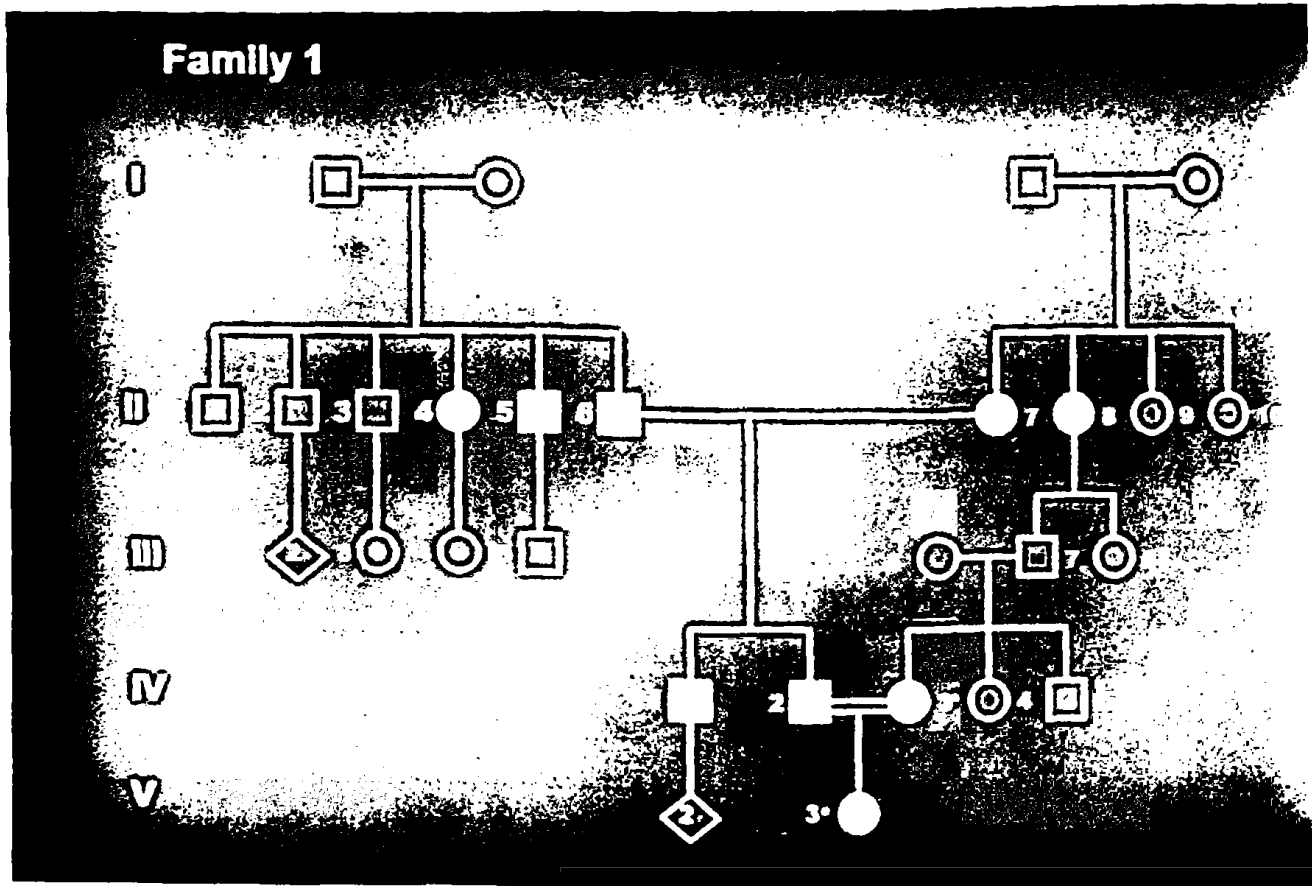
ΠΙΝΑΚΑΣ VIII: Προσδιορισμός της μεταλλαγής 35delG σε γονείς και αδέρφια πασχόντων ομόζυγων.

		ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ		
		35delG/35delG	35delG/-	-/-
ΓΟΝΕΙΣ ΑΜΦΩ		1	21	
ΓΟΝΕΑΣ ♂			2	
ΓΟΝΕΑΣ ♀		1	3	
ΑΝΕΥ ΓΟΝΕΩΝ	36			
ΑΔΕΡΦΙΑ		3	9	2
ΑΝΕΥ ΑΔΕΡΦΩΝ	53			

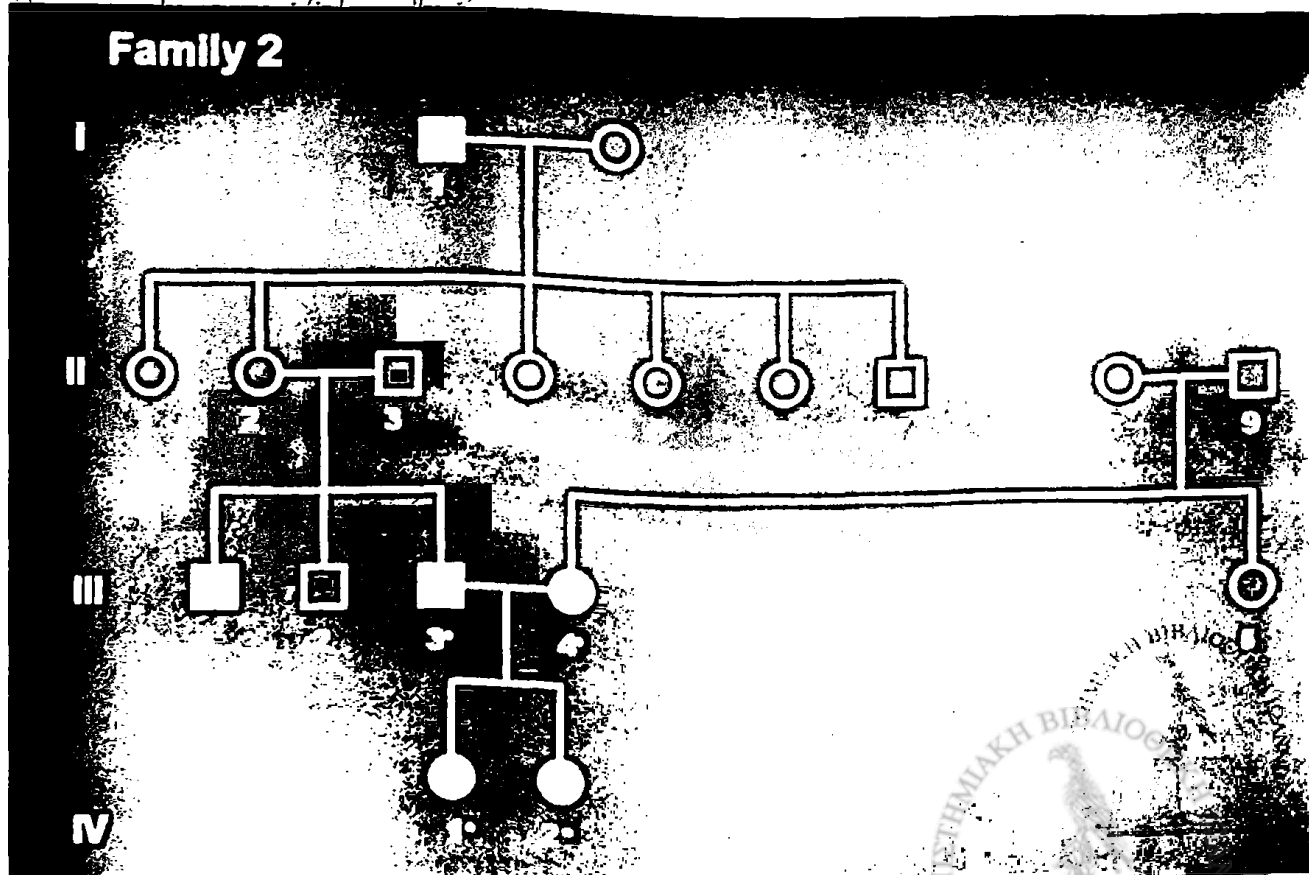
Σε 1 περίπτωση εξετάσθηκαν και οι δύο βαρήκοι γονείς και βρέθηκαν ομόζυγοι και οι δύο ενώ σε μια περίπτωση εξετάσθηκε μόνο η βαρήκοη μητέρα η οποία ανευρέθηκε ομόζυγη. Και στις 2 προαναφερθείσες περιπτώσεις η κληρονομικότητα είναι συμβατή με τους νόμους του Mendel (αυτοσωματικός υπολειπόμενος χαρακτήρας) αλλά ονομάζεται ψευδοεπικρατούντας χαρακτήρας



λόγω της κάθετης μεταβίβασης της νόσου στο γενεαλογικό δένδρο (εικόνες 17, 18)
 (Pampanos et al. 2000).



Εικόνα 17: γενεαλογικό δένδρο πάσχοντος (V-3) με χαρακτήρα κάθετης μεταβίβασης της νόσου (ψευδοεπικρατούντας χαρακτήρας).



Σε 36 περιπτώσεις δεν προσήλθαν οι γονείς ή έστω ένας εξ' αυτών για εξέταση.

Εκ των ανωτέρω προκύπτει ότι ομόζυγα τέκνα προέρχονται μόνο από ομόζυγους ή ετερόζυγους γονείς και ποτέ από γονείς μη φορείς της συγκεκριμένης μεταλλάξης (δηλαδή δεν παρατηρήθηκε ποτέ *de novo* μεταλλαγή σε δείκτη).

-Εξετάσθηκαν 14 αδέρφια (άρρενα και θήλεα) που ανήκαν σε 11 οικογένειες και ανευρέθησαν: 3 ομόζυγα (βαρήκοα), 9 ετερόζυγα (ακούοντα) και 2 αρνητικά (Πίνακας VIII). Επίσης σε 53 εκ των 64 ασθενών δεν προσήλθαν κανείς – καμία εκ των αδερφών, εκεί που φυσικά ήταν δυνατόν από βιολογικής άποψης, είτε γιατί αμέλησαν είτε γιατί αρνήθηκαν.

Προκύπτει λοιπόν ότι τα αδέρφια ομόζυγων ασθενών είναι δυνατόν να είναι και αυτά ομόζυγα, ετερόζυγα ή ακόμα και απολύτως φυσιολογικά, το οποίο είναι κατανοητό και απόλυτα αναμενόμενο βάση των νόμων της κληρονομικότητας του Mendel.

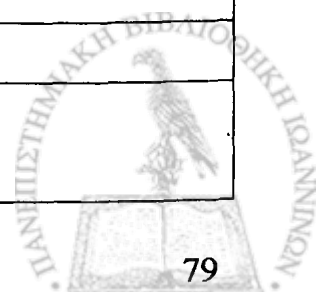
Τα δε αποτελέσματα της μοριακής ανάλυσης τόσο των συγγενών των ομόζυγων, όσο και των σύνθετων πασχόντων ετεροζυγωτών, παραθέτονται αναλυτικά στον Πίνακα ΙΧ.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΙΧ: Αποτελέσματα μοριακής ανάλυσης συγγενών των ομόζυγων και των σύνθετων πασχόντων ετεροζυγωτών.

ΕΛΕΓΧΘΕΝΤΕΣ		ΓΟΝΕΙΣ		ΑΔΕΡΦΙΑ		ΑΛΛΟΙ ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ
		♂	♀	♂	♀	
35delG/35delG	K14	+/-	+/-			
	K20	+/-	+/-			
	K23	+/+	+/+		+/+	
	K26	+/-	+/-			
	K29	+/-	+/-			
	K39	+/-	+/-			
	K45					
	K54	+/-	+/-			
	K61					
	K64		+/+			
	K74	+/-				
	K76	+/-	+/-	+/-	+/-	K207: +/- αδερφός της μητέρας, K386: +/- γιος του K207
	K79	+/-	+/-			
	K91	+/-	+/-			
K94						
K100						
K107						

K109			+/-		K163: -/- αδερφός του πατέρα
K120	+/-	+/-	+/-	+/-	
K127					
K128		+/-			
K130					K131: +/- σύζυγος
K159		+/-		+/-	
K176					
K177	+/-	+/-			K229: +/- παππούς (από μητέρα) K230: -/- γιαγιά (από μητέρα) K277: -/- αδερφός του πατέρα
K181		+/-			
K187	+/-	+/-			
K192					
K226	+/-	+/-	+/- +/-		
K242					
K243					
K245					
K247	+/-				
K254					
K255					
K257	+/-	+/-			
K263			+/+		
K268	+/-	+/-	+/-		

	K271					
	K272					
	K279	+/-	+/-			
	K286					
	K292					
	K304					
	K307					
	K310					K352: -/- αδερφή της μητέρας
	K311	+/-	+/-			
	K312	+/-	+/-		-/-	
	K313					
	K339					
	K342					
	K346				+/+	
	K366					
	K371					
	K385					
	K403	+/-	+/-			
	K410	+/-	+/-	-/-		K494: +/- αδερφός της μητέρας K496 : -/- ξαδέρφη της μητέρας
	K418					
	K429	+/-	+/-			
	K444					
	K467					
	K476					
	K482					
	K489					
35delG/R184P	K3					



	K468	+/-	-/- •			
35delG/291insA	K163	291insA/-	+/-			
35delG/W24X	K219	W24X/-	+/-			
	K359	W24X/-	+/-			
35delG/L90P	K322					
	K381	+/-	-/L90P			

• Δεν έχει ελεγχθεί για την R184P

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η αναγνώριση του αιτιολογικού ρόλου των γενετικών παραγόντων σε πλήθος ασθενειών οδήγησε στη ραγδαία ανάπτυξη του τομέα της Ιατρικής Γενετικής. Η συμβολή λοιπόν της γενετικής ανάλυσης είναι τεράστια διότι δεν βοηθά μόνο στην ακριβέστερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου, διευκολύνοντας έτσι και την διάγνωσή της, αλλά συμβάλλει και στην καλλίτερη αντιμετώπισή της.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα θα μπορούσε να αποτελέσει η μη συνδρομική νευροαισθητήρια προομιλητική αμφοτερόπλευρη βαρηκοΐα λαμβάνοντας υπ' όψιν την τεράστια γενετική ετερογένεια που την χαρακτηρίζει. Αρκεί να αναλογισθεί κανείς ότι αν και έχουν χαρτογραφηθεί πάνω από 70 γενετικοί τόποι, μόνο 25 γονίδια μέχρι σήμερα έχουν αποκωδικοποιηθεί (Resendes et al. 2001).

Στην παρούσα μελέτη ο γονιδιακός τόπος που ελέγχεται με μοριακή ανάλυση είναι ο DFNB1 ο οποίος χαρτογραφήθηκε στο χρωμόσωμα 13 στο μακρύ σκέλος αυτού στη θέση q11 (13q11). Η πρώτη χαρτογράφηση του έγινε με ανάλυση σύνδεσης σε 2 ομόαιμες οικογένειες από την Τυνησία (Guilford et al. 1994), το δε γονίδιο που αντιστοιχεί στον συγκεκριμένο τόπο ονομάζεται GJB2. Πρόκειται περί ενός μικρού γονιδίου το οποίο έχει χαρτογραφηθεί πλήρως (Kelsell et al. 1997) (εικόνα 14) και η πρωτεΐνη που κωδικοποιεί, η συνδετίνη 26 (Cx26), αποτελείται από 225 αμινοξέα, Μοριακού Βάρους 26 kD (εικόνα 9), ανήκει στην οικογένεια των συνδετινών με 4 διαμεμβρανικά, 2 εξωκυττάρια και 1 κυτταροπλασματικό λειτουργικό τμήμα αποτελώντας έτσι θεμελιώδη συστατικό των χασμοσυνδέσμων (Kelsell et al. 1997, Kumar και Gilula 1996).

Σε 39 από 65 Καυκάσιες οικογένειες με βαρηκοΐα μεταβιβαζόμενη με αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα, που μελετήθηκαν για μεταλλαγές στην κωδικοποιούσα περιοχή του γονιδίου GJB2, ανευρέθησαν 62 μεταλλαγμένα αλληλόμορφα (Denoyelle et al. 1997).

Οι μεταλλαγές στο γονίδιο GJB2 αντιπροσωπεύουν την πλειονότητα των περιπτώσεων προομιλητικής νευροαισθητήριας μη συνδρομικής αμφοτερόπλευρης βαρηκοΐας μεταβιβαζόμενης με αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα, δεδομένου ότι είναι υπεύθυνες έως και για το 40% του συνόλου των περιπτώσεων.

Συγκεκριμένα μια μεταλλαγή του γονιδίου GJB2, η 35delG, αποδείχθηκε ότι απαντάται στο 85% των παθολογικών χρωμοσωμάτων (Estivill et al. 1998).

Πρόκειται περί μίας σημειακής μεταλλαγής η οποία οφείλεται στην έλλειψη μιας Γουανίνης (G) από μια συνέχεια 6 Γουανινών στη νουκλεοτιδική θέση 30 με 35, δημιουργώντας έτσι ένα πρώιμο κωδικόνιο λήξης (stop codon) στο νουκλεοτίδιο 38 (εικόνα 14). Αρχικά θεωρήθηκε ότι η νουκλεοτιδική περιοχή 30-35 που αποτελείται από 6 συνεχόμενες Γουανίνες αποτελούσε μια θερμή περιοχή με έντονη μεταλλαξιγόνο δράση (hot spot) (Denoyelle et al. 1997). Μεταγενέστερες μελέτες αναφέρουν ότι δεν πρόκειται περί μιας θερμής περιοχής, αλλά η έλλειψη μιας Γουανίνης από τις συγκεκριμένες θέσεις (30-35) οφείλεται σε προγονική-ιδρυτική επίδραση (founder effect) (Van Laer et al. 2001). Δηλαδή πρόκειται περί ενός φαινομένου στο οποίο παρατηρείται η ύπαρξη ενός μεταλλαγμένου γονιδίου σε έναν υπό εξάπλωση πληθυσμό. Όσον αφορά το μεταλλαγμένο γονίδιο και στην συγκεκριμένη περίπτωση το GJB2, μπορεί να πρόκειται περί μιας τυχαίας μεταλλαγής την οποία όμως φέρει ένας ή περισσότεροι από τους ιδρυτές της υπό εξάπλωση φυλής-κοινωνίας. Επιστημονικά δεδομένα εκτιμούν ότι η πρώτη μεταλλαγή (35delG) του εν λόγω γονιδίου παρατηρήθηκε σε κάποια περιοχή ή της Μέσης Ανατολής ή πιθανότερο ακόμη σε κάποιο γεωγραφικό τόπο πέριξ της Μεσογειακής λεκάνης περίπου 10.000 χρόνια πριν (κατά προσέγγιση 500 περίπου γενεές). Κατά την Νεολιθική περίοδο, που πραγματοποιούνται και οι πρώτες μετακινήσεις φυλών, κάποιοι φορείς της συγκεκριμένης μεταλλαγής μεταναστεύουν μέσω της Ελληνικής χερσονήσου σε Ιταλία και Ισπανία, ενώ αργότερα παρατηρούνται και μεταναστεύσεις σε μικρότερη όμως κλίμακα μέσω των ποταμών Δούναβη και Ρήνου προς την Βόρεια Ευρώπη. Στις πρώτες αρχές του 1900 με τα μεταναστευτικά κινήματα προς την Αμερικανική Ήπειρο μεταφέρεται και η μεταλλαγή 35delG του γονιδίου GJB2 στις χώρες της Ηπείρου αυτής (Van Laer et al. 2001). Για το λόγο αυτό είναι απόλυτα κατανοητό, και αναμενόμενο άλλωστε, η διαφορετική συχνότητα φορέων της μεταλλαγής 35delG τόσο στους Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς, όσο και σε πληθυσμούς πέραν της Γηραιάς Ηπείρου (Πίνακας X).

Σύμφωνα με τα στατιστικά δεδομένα από την διεθνή βιβλιογραφία είναι σαφής η υπεροχή των φορέων της μεταλλαγής 35delG του γονιδίου GJB2 στις Μεσογειακές χώρες (Νότια Ευρώπη) σε σχέση με την Κεντρική και Βόρεια Ευρώπη (Kelley et al. 1998, Morell et al. 1998, Scott et al. 1998, Green et al. 1999,

Gasparini et al. 2000) (Πίνακας X). Τη μόνη εξαίρεση του κανόνα αποτελεί η Εσθονία με συχνότητα φορέων 1 ανά 23 περίπου υπηκόους του κράτους αυτού. Και συγκεκριμένα, σε στατιστική μελέτη αποτελούμενη από 17 πληθυσμούς Ευρωπαϊκής προέλευσης, 5 διαφορετικής Εβραϊκής προέλευσης και 5 πληθυσμούς μη Ευρωπαϊκής προέλευσης, δηλαδή σε ένα σύνολο 5470 εξετασθέντων προκύπτει ότι η συχνότητα φορέων στα Μεσογειακά Κράτη κυμαίνεται από 1 ανά 28 έως και 1 ανά 45 κατοίκους των κρατών αυτών με μέσο όρο συχνότητας φορέων ίσο με 1 ανά 35 κατοίκους (Gasparini et al. 2000). Σε αντίθεση με κράτη της Κεντρικής και Βόρειας Ευρώπης (με εξαίρεση την Εσθονία) που κυμαίνεται με 1 ανά 79 κατοίκους υπηκόους των κρατών αυτών. Διαφορετικά επίσης είναι τα ποσοστά των φορέων σε κράτη της Βόρειας Αμερικής, της Βόρειας Αφρικής και σε εκείνα της Μέσης Ανατολής (Πίνακας X).

ΠΙΝΑΚΑΣ X: Συχνότητα φορέων της μεταλλαγής 35delG σε Ευρωπαϊκούς και μη πληθυσμούς.

ΧΩΡΕΣ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΦΟΡΕΩΝ	βιβλιογραφία
ΒΟΡΕΙΑ ΚΑΙ ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΕΥΡΩΠΗ		
Δανία	2/95 = 2,1%	Gasparini 2000
Φιλανδία	4/313 = 1,28%	Löppönen 2001
Πολωνία	3/150 = 2,0%	Wiszniewski 2001
Νορβηγία	1/190 = 0,5%	Gasparini 2000
Εσθονία	5/113 = 4,4%	Gasparini 2000
Ηνωμένο Βασίλειο	0/119	Gasparini 2000
Γερμανία	4/200 = 2,0%	Gasparini 2000
Γερμανία	6/376 = 1,60%	Kupka 2002
Βέλγιο	1/190 = 0,5%	Gasparini 2000
Βέλγιο	9/360 = 2,5%	Storm 1999
Ολλανδία	2/89 = 2,2%	Gasparini 2000
Γαλλία (Βρετανική)	1/96 = 1,0%	Gasparini 2000
Γαλλία	1/200 = 0,5%	Gasparini 2000
Γαλλία	14/512 = 2,73%	Lucotte 2001

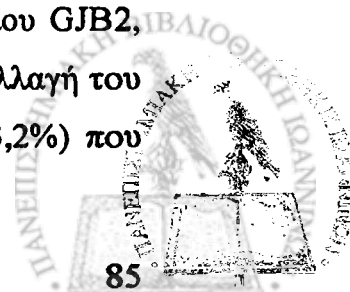
Δημοκρατία Τσεχίας	4/195 = 2,15%	Gasparini 2000
Ουγγαρία	2/173 = 1,16%	Bors 2001
Αυστρία	6/672 = 0,89%	Loffer 2001
Αυστρία	2/120 = 1,67%	Frei 2002
Σλοβενία	1/182 = 0,5%	Gasparini 2000
Βουλγαρία	1/157 = 0,6%	Gasparini 2000
ΝΟΤΙΑ ΕΥΡΩΠΗ		
Ελλάδα	14/395 = 3,5%	Antoniadi 1999
Πορτογαλία	4/179 = 2,2%	Gasparini 2000
Ισπανία	5/200 = 2,5%	Gasparini 2000
Ισπανία	3/130 = 2,31%	Estivill 1998
Ιταλία	8/255 = 3,1%	Gasparini 2000
Ιταλία (Περιοχή Σαρδηνίας)	4/116 = 3,4%	Gasparini 2000
Ιταλία	6/150 = 4,0%	Estivill 1998
Μάλτα	4/114 = 3,5%	Gasparini 2000
Τουρκία	4/150 = 2,7%	Gasparini 2000
Τουρκία	3/359 = 0,84%	Uyguner 2003
Τουρκία	12/674 = 1,78%	Tekin 2001
ΑΛΛΑ ΚΡΑΤΗ		
Αμερικάνοι	2/96 = 2,1%	Keller 1998
Αμερικάνοι	1/100 = 1,0%	Scott 1998
Αμερικάνοι	14/560 = 2,5%	Green 1999
Αμερικάνοι λευκοί	1/173 = 0,6%	Morell 1998
Αμερικάνοι μαύροι	0/173	Morell 1998
Πέρσες Εβραϊκής καταγωγής	2/59 = 3,4%	Gasparini 2000
Ιρακινοί Εβραϊκής καταγωγής	1/115 = 0,9%	Gasparini 2000
Υεμενίτες Εβραϊκής καταγωγής	0/13	Gasparini 2000
Εβραίοι Ashkenazi	0/89	Morell 1998
Εβραίοι Ashkenazi	4/551 = 0,7%	Gasparini 2000
Βόρειο Αφρικανοί Εβραϊκής καταγωγής	2/100 = 2,0%	Gasparini 2000
Λίβανος	7/300 = 2,33%	Mustapha 2001
Ιορδανία	0/54	Medlej-H.2002

Αιγύπτιοι	0/95	Gasparini 2000
Άραβες	1/58 = 1,7%	Gasparini 2000
Ασιάτες	0/53	Morell 1998

Οι διαφορές που παρατηρούνται στις συχνότητες των φορέων και στη γεωγραφική τους κατανομή είναι απόλυτα συμβατές με βάση την θεωρία που παρουσιάζει την μεταλλαγή ως αποτέλεσμα μιας προγονικής-ιδρυτικής επίδρασης (founder effect) (Van Laer et al. 2001).

Ταυτόχρονα όμως, ερευνητές εκτιμούν ότι μπορεί και να συνυπάρχει το φαινόμενο της επιλεκτικής προσαρμοστικότητας των ετεροζυγοτών. Πρόκειται περί ενός παραδόξου φαινομένου, που παρατηρείται σε αρκετές μονογονιδιακές αυτοσωματικές υπολειπόμενες νόσους, τονίζοντας ότι η βιολογική ικανότητα των ετεροζυγοτών (φορέων κάποιου μεταλλαγμένου γονιδίου) είναι μεγαλύτερη από αυτή των φυσιολογικών ατόμων (μη φορέων). Κλασικό παράδειγμα είναι αυτό της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας στην οποία οι φορείς ετεροζυγώτες παρουσιάζουν αυξημένη αντίσταση στην ελονοσία (Harrison et al. 1994). Πιθανολογείται ότι κάτι ανάλογο μπορεί να συμβαίνει και στους φορείς του μεταλλαγμένου γονιδίου GJB2 δεδομένου ότι σε πληθώρα ιστών, όπως αυτοί του ενδομητρίου, του ήπατος, του παγκρέατος, των νεφρών και άλλων πέραν του κοιλία, παρατηρείται η πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το εν λόγω γονίδιο να αποτελεί θεμελιώδες συστατικό των χασμοσυνδέσμων αυτών (Beyer 1993, Risek et al. 1990, Winterhager et al. 1991). Έτσι για κάποιο λόγο, οι χασμοσύνδεσμοι των προαναφερθέντων ιστών, μπορεί να λειτουργούν κατά τρόπο επιλεκτικό σε δεδομένες συνθήκες (κλιματολογικές, διατροφικές, τοξικολογικές κ.λ.π.) ούτως ώστε να παρουσιάζεται το παράδοξο φαινόμενο της επιλεκτικότητας των ετεροζυγοτών φορέων. Βέβαια αυτό δεν έχει αποδειχθεί ακόμα επιστημονικά, απλά πιθανολογείται από πολλούς ερευνητές (Gasparini et al. 2000).

Στον Ελλαδικό χώρο η συχνότητα φορέων της μεταλλαγής 35delG του γονιδίου GJB2 σε μελέτη των Antoniadis et al. το 1999 υπολογίζεται σε έναν υγιή πληθυσμό εθελοντών αιμοδοτών ίση με 3,5% (14/395) (Antoniadis et al. 1999). Τουτέστιν 1 στους 28 Έλληνες είναι φορέας του μεταλλαγμένου γονιδίου GJB2, ποσοστό υψηλότατο κατέχοντας περίπου την ίδια συχνότητα με την μεταλλαγή του γονιδίου της β-σφαιρίνης (IVSI-110G>A, συχνότητα φορέων ίση με 3,2%) που



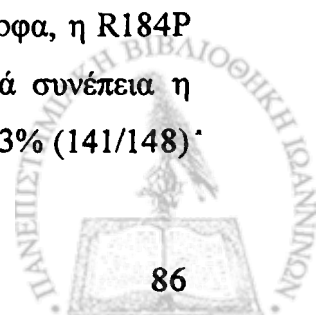
θεωρείται ως η κυρίως υπεύθυνη για την β-μεσογειακή αναιμία (Kanavakis et al. 1997). Ακολουθεί στην 3^η θέση η μεταλλαγή ΔF508 του γονιδίου CFTR, ρυθμιστή της διαμεμβρανικής διακίνησης ιόντων στην κυστική ίνωση (με συχνότητα φορέων ίση με 2,3% περίπου) (Tzetzis et al. 1997) (Πίνακας XI).

ΠΙΝΑΚΑΣ XI: Συχνότητα φορέων των συχνότερων σημειακών μεταλλαγών στον Ελληνικό πληθυσμό.

ΣΗΜΕΙΑΚΕΣ ΜΟΝΟΓΟΝΙΔΙΑΚΕΣ ΜΕΤΑΛΛΑΓΕΣ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΦΟΡΕΩΝ ΣΤΟΝ ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ	ΝΟΣΟΣ
35delG	3,5%	Μη συνδρομική νευροαισθητήρια προομιλητική αμφοτερόπλευρη βαρηκοΐα
IVSI-110G>A	3,2%	Β-μεσογειακή αναιμία
ΔF508	2,3%	Κυστική ίνωση

Στην παρούσα μελέτη η μεταλλαγή 35delG του γονιδίου GJB2 ανευρέθηκε στο 44,4% των χρωμοσωμάτων 45 οικογενών περιπτώσεων (19 ομόζυγων και 2 ετερόζυγων) και στο 30,6% των χρωμοσωμάτων σε σύνολο 165 σποραδικών περιπτώσεων (45 ομόζυγων και 11 ετερόζυγων). Μεταλλαγές και στα 2 αλληλόμορφα του γονιδίου GJB2 ανιχνεύθηκαν σε 71 ασθενείς (εκ των οποίων 64 ήταν ομόζυγοι για την μεταλλαγή 35delG και 7 ήταν σύνθετοι ετεροζυγώτες) σε σύνολο 210 δεικτών, τουτέστιν σε συχνότητα ίση με 33,8% βαρηκοΐας σίγουρα οφειλόμενης στο γονίδιο GJB2.

Εκτός της 35delG, σε παράλληλη μελέτη με συνεργαζόμενα εργαστήρια της Ελλάδος και του εξωτερικού όπως προαναφέρθηκε, ανευρέθησαν συνολικά ακόμα 4 μεταλλαγές του γονιδίου GJB2 σε 7 αλληλόμορφα. Και συγκεκριμένα ανιχνεύθηκαν: η W24X σε 2 αλληλόμορφα, η L90P σε 2 αλληλόμορφα, η R184P σε 2 αλληλόμορφα και τέλος η 291insA σε 1 αλληλόμορφο. Κατά συνέπεια η μεταλλαγή 35delG του γονιδίου GJB2 θεωρείται υπεύθυνη για το 95,3% (141/148)



του συνόλου των μεταλλαγμένων ανιχνευθέντων αλληλόμορφων ή για το 95,1% (135/142) των αλληλόμορφων που θεωρούνται υπεύθυνα για βαρηκοΐα σε ασθενείς με δύο μεταλλαγές του γονιδίου GJB2. Πρόκειται περί ενός μεγάλου ποσοστού αναλογικά με σχετικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε άλλους πληθυσμούς Καυκάσιας φυλής (Zelante et al. 1997, Denoyelle et al. 1997, Kelley et al. 1998, Estivill et al 1998) και πιθανολογείται ότι οφείλεται στη μεγάλη συχνότητα φορέων (3,5%) της μεταλλαγής 35delG του γονιδίου GJB2 στον Ελληνικό πληθυσμό (Antoniadi et al. 1999). Ίσως πιο κοντά στα Ελληνικά δεδομένα από στατιστικής άποψης για την μεταλλαγή 35delG να βρίσκονται κράτη όπως η Ιταλία και η Ισπανία (Πίνακας X). Άλλωστε, όπως προαναφέρθηκε, οι πρώτες μετακινήσεις φυλών φορέων της συγκεκριμένης μεταλλαγής έγιναν πριν από 10000 χρόνια περίπου με ενδιάμεσο σταθμό τον Ελληνικό χώρο. Πράγματι σε 576 βαρήκοους ασθενείς από Ιταλία και Ισπανία αναφέρεται ότι η μεταλλαγή 35delG θεωρείται υπεύθυνη για το 88% των μεταλλαγμένων αλληλόμορφων στον Ιταλικό πληθυσμό ενώ μόνο στο 55% αντίστοιχα του Ισπανικού πληθυσμού (Rabionet et al. 2000).

Θα μπορούσε να λεχθεί ότι η μεγάλη συχνότητα της ανευρεθείσας μεταλλαγής 35delG στην παρούσα μελέτη ίσως και να οφείλεται στο ότι μόνο ετερόζυγοι ασθενείς υποβλήθησαν σε ανάλυση αλληλουχίας της κωδικοποιούσας περιοχής του γονιδίου GJB2. Αυτό δεν μπορεί να αποκλείσει λοιπόν περιπτώσεις ασθενών που μπορεί να είναι είτε ομοζυγώτες, είτε σύνθετοι ετεροζυγώτες για άλλες μεταλλαγές, πέραν της 35delG, υποτιμώντας έτσι την συμβολή του γονιδίου GJB2 στην νευροαισθητήρια προομιλητική μη συνδρομική αμφοτερόπλευρη βαρηκοΐα στον Ελληνικό πληθυσμό. Όμως, σε μια μελέτη χρησιμοποιώντας μοριακές τεχνικές για διερεύνηση άγνωστων σημειακών μεταλλαγών, σε 26 ασθενείς Ελληνικής καταγωγής με βαρηκοΐα (με τα προαναφερθέντα χαρακτηριστικά), δεν ανευρέθησαν ανάλογες περιπτώσεις (Antoniadi et al. 2000), επιβεβαιώνοντας με τον καλύτερο τρόπο τα στατιστικά δεδομένα της παρούσας εργασίας.

Ο καθοριστικός ρόλος του προαναφερθέντος γονιδίου στη μη συνδρομική προομιλητική νευροαισθητήρια βαρηκοΐα κυμαίνεται από 0 έως και 40% στους ελεγχθέντες πληθυσμούς (Πίνακας XII), το οποίο δηλώνει γενετική ετερογένεια, αν και μερικές μελέτες βασίστηκαν σε μικρό αριθμό ελεγχθέντων ασθενών, ενώ τα καθοριστικά κριτήρια και οι μέθοδοι ελέγχου των μεταλλαγών διέφεραν μεταξύ των μελετών.

ΠΙΝΑΚΑΣ XII: Συχνότητα μεταλλαγών του γονιδίου GJB2 σε διαφορετικούς πληθυσμούς.

ΧΩΡΑ	ΑΣΘΕΝΕΙΣ	GJB2 (%)*	35delG/35delG (%)	Βιβλιογραφία
Ιταλία/ Ισπανία	136	36,8	32,4	Estivill et al. 1998
Ιταλία/ Ισπανία	576	31,6	Μη Καθορισμένο	Rabionet et al. 2000
Ισπανία/ Κούβα	422	30,6	Μη Καθορισμένο	Del Castillo et al. 2002
Η.Π.Α.	58	34,5	24,1	Kelley et al. 1998
Η.Π.Α.	209	27,3	14,8	Prasad et al. 2000
Η.Π.Α.	99	18,2	2,0	Kenna et al. 2001
Γαλλία	88	39,8	28,4	Denoyelle et al. 1999
Ιταλία	53	39,6	30,2	Murgia et al. 1999
Ιταλία	155	27,1	21,9	Gualandi 2002
Σικελία	71	15,5	11,3	Salvinelli 2003
Ιαπωνία	50	10	0,0	Fuse et al. 1999
Ιαπωνία	35	28,6	0,0	Abe 2000
Ιαπωνία	53	15,1	0,0	Sugata 2002
Κίνα	118	16,1	0,0	Liu 2002
Ινδία	215	17,7	0,0	RamShankar 2003
Ταϊβάν	169	7,1	0,0	Wang 2002
Ηνωμένο Βασίλειο	210	14,8	11,9	Mueller et al. 1999
Ισραήλ	75	33,3	14,7	Sobe et al. 2000
Αυστραλία	74	13,5	4,1	Wilcox et al. 2000
Κορέα	147	8,2	0,0	Park et al. 2000
Αυστρία	69	18,8	10,1	Loffler et al. 2001
Γερμανία	147	14,3	8,8	Gabriel et al. 2001
Γερμανία	342	6,4	3,8	Kupka 2002
Γερμανία	228	16,7	8,3	Zoll 2002

Τουρκία	235	Μη Ελεγχθήσα	20,4	Baris et al. 2001
Τουρκία	256	Μη Ελεγχθήσα	14,5	Tekin 2002
Τουρκία	60		31,7 21,7	Uyguner 2003
Λίβανος	48		33,3 31,3	Mustapha et al. 2001
Παλαιστίνη	48		22,9 10,4	Shahin 2002
Ιορδανία	68		16,2 16,2	
Ιράν	83		10,8 4,8	Najmabadi 2002
Ομάν	51		0,0 0,0	Simsek et al. 2001
Γκάνα	365		15,6 0,0	Hamelman 2001
Βραζιλία	62		12,9 9,7	Oliveira 2002
Ελλάδα	210		33,8 30,6	Παρούσα μελέτη

*Επί της % ποσοστιαία αναλογία ασθενών με 2 μεταλλαγές του γονιδίου GJB2

Πέραν της κοινής μεταλλαγής 35delG, συνολικά εντοπίστηκαν τέσσερις ακόμη διαφορετικές μεταλλαγές στους υπό εξέταση δείκτες. Η L90P παρερμηνεύσιμη (missense) μεταλλαγή ανιχνεύθηκε σε δύο αλληλόμορφα δύο σποραδικών περιπτώσεων βαρηκοΐας σε σύνθετη ετεροζυγωτία με την μεταλλαγή 35delG (35delG/L90P). Αυτή η μεταλλαγή έχει αναφερθεί σε προηγούμενες μελέτες (Denoyelle et al. 1999, Murgia et al. 1999) με μεγάλη συχνότητα στην Αυστρία, όπου αντιπροσωπεύει την δεύτερη πιο συχνή GJB2 μεταλλαγή (5/26 αλληλόμορφα βαρηκοΐας = 19,2%) (Loffler et al. 2001). Στην παρούσα μελέτη η L90P ανευρέθη με συχνότητα 2/142 αλληλόμορφα GJB2 βαρηκοΐας = 1,4%.

Η δεύτερη ανιχνευθείσα μεταλλαγή, ήτοι η W24X ανερμηνεύσιμη (nonsense) μεταλλαγή, εντοπίστηκε σε δύο αλληλόμορφα δύο σποραδικών περιπτώσεων σε σύνθετη ετεροζυγωτία με την μεταλλαγή 35delG (35delG/W24X). Η μεταλλαγή αυτή αρχικά περιγράφηκε ως ομοζυγωτία σε ομόαιμες Πακιστανικές οικογένειες (Kelsell et al. 1997). Στην παρούσα μελέτη η W24X ανευρέθη με συχνότητα 2/142 αλληλόμορφα GJB2 βαρηκοΐας = 1,4%.

Τρίτη ανιχνευθείσα μεταλλαγή, η R184P παρερμηνεύσιμη (missense) μεταλλαγή, βρέθηκε σε ένα αλληλόμορφο μίας οικογενούς περιπτώσεως και σε ένα αλληλόμορφο μιας σποραδικής περιπτώσεως. Αυτή η μεταλλαγή για πρώτη φορά

περιγράφηκε σε μία Αυστραλιανή οικογένεια (Denoyelle et al. 1997), ενώ απαντάται αρκετά συχνά και στον Ιταλικό πληθυσμό (Rabionet et al. 2000). Στην παρούσα μελέτη η R184P ανευρίσκεται με συχνότητα 2/142 αλληλόμορφα GJB2 βαρηκοΐας = 1,4%.

Τέλος, η 291insA, μετατοπιστική (frameshift) μεταλλαγή, εντοπίστηκε σε ένα αλληλόμορφο μίας σποραδικής περιπτώσεως και έχει αναφερθεί στο παρελθόν σε μία Λιβανέζικη οικογένεια Χριστιανών Μαρονιτών (Mustapha et al. 2001). Στην παρούσα μελέτη η 291insA ανευρίσκεται με συχνότητα 1/142 αλληλόμορφα GJB2 βαρηκοΐας = 0,7%.

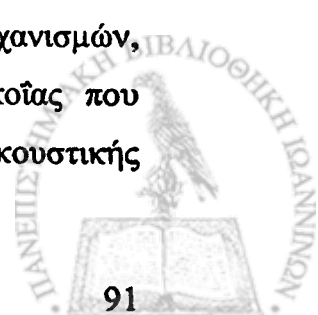
Αυτό που όμως προκαλεί ενδιαφέρον είναι οι διαφορετικές μεταλλαγές με υψηλή συχνότητα στο ίδιο γονίδιο (πέραν της 35delG) σε λαούς με διαφορετική γεωγραφική καταγωγή. Χαρακτηριστικό παράδειγμα μεταλλαγών είναι η 167delT που εμφανίζεται σε Εβραίους Ashkenazi (Morell et al. 1998), η 235delG σε Ιάπωνες (Fuse et al. 1999) και τέλος η R143W σε Αφρικανούς (Brobby et al. 1998) επιβεβαιώνοντας έτσι την θεωρία περί υπάρξεων των μεταλλαγών αυτών λόγω προγονικής-ιδρυτικής επίδρασης (founder effect). Σήμερα, τόσο από την διεθνή βιβλιογραφία όσο και από την έρευνα στο διαδύκτιο, προκύπτουν περισσότερες των 90 διαφορετικών μεταλλαγών του γονιδίου GJB2 άμεσα συναρτώμενες με την μη συνδρομική, αυτοσωματική υπολειπόμενη βαρηκοΐα (Connexins and deafness Homepage of Calvo J, Rabionet R, Gasparini P, Estivill X: <http://www.crg.es/deafness>).

Αν όμως η μελέτη της βαρηκοΐας, από γενετικής άποψης, αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα για τους ερευνητές λόγω της τεράστιας γενετικής ετερογένειας, αυτό που πραγματικά προβληματίζει τους κλινικούς είναι η αξιολόγηση των κλινικών δεδομένων της. Και χαρακτηριστικά, στην παρούσα μελέτη, σε σύνολο 210 δεικτών με μη συνδρομική νευροαισθητήρια προομιλητική βαρηκοΐα ανευρέθησαν 64 πάσχοντες ομόζυγοι για την μεταλλαγή 35delG του γονιδίου GJB2 και 7 σύνθετοι ετεροζυγώτες, όλοι όμως με διαφορετικό βαθμό βαρηκοΐας. Και συγκεκριμένα εκ των 64 ομοζύγων: 1 παρουσιάζει ήπιου βαθμού βαρηκοΐα, 4 μετρίου βαθμού, 22 σοβαρού βαθμού και 37 παρουσιάζουν βαριάς μορφής βαρηκοΐα ή κώφωση. Θα μπορούσε να πει στατιστικά λοιπόν κανείς ότι στο σύνολο των εξετασθέντων ομόζυγων 1 στους 3 παρουσιάζει σοβαρού βαθμού βαρηκοΐα και 1 στους 2 βαριάς μορφής βαρηκοΐα ή κώφωση. Όσον αφορά τους σύνθετους ετεροζυγώτες, για τους φορείς της μεταλλαγής R184P: και οι 2

παρουσιάζουν βαριάς μορφής βαρηκοΐα ή κώφωση, για τους φορείς της μεταλλαγής W24X: 1 παρουσιάζει σοβαρού βαθμού βαρηκοΐα και 1 βαριάς μορφής βαρηκοΐα ή κώφωση, ενώ για τους φορείς της μεταλλαγής L90P: 1 παρουσιάζει μετρίου βαθμού βαρηκοΐα και 1 σοβαρού βαθμού βαρηκοΐα. Τέλος ο μοναδικός φορέας της μεταλλαγής 291insA φέρει βαριάς μορφής βαρηκοΐα ή κώφωση. Εκ των ανωτέρω προκύπτει ότι δεν υπάρχει φαινοτυπικός συσχετισμός και γονιδιακή βλάβη, δηλαδή σε ένα συγκεκριμένο γονότυπο δεν αντιστοιχεί και ο ίδιος φαινότυπος. Και ειδικότερα εκ των 64 ομόζυγων, όλων με τον ίδιο γονότυπο (35delG/35delG), ο βαθμός βαρηκοΐας (που στην συγκεκριμένη περίπτωση αποτελεί και τον φαινότυπό τους) ποικίλλει από ήπιου μέχρι σοβαρού βαθμού βαρηκοΐα ή κώφωση. Εξ' ίσου περίπλοκη είναι η κατάσταση και για τους σύνθετους ετεροζυγώτες.

Η ίδια φαινοτυπική πολυμορφία παρατηρείται σε μελέτες ερευνητών άλλων κρατών. Οι Cohn et al. (1999), σε μελέτη με 33 συνολικά ομόζυγους για την 35delG μεταλλαγή, αναφέρουν ότι τα 2/3 αυτών (20/33) παρουσιάζουν σοβαρού βαθμού βαρηκοΐα ή βαρηκοΐα βαριάς μορφής – κώφωση, ενώ αναφέρουν επίσης μικρό ποσοστό ασθενών (5/33) που παρουσιάζουν βαρηκοΐα ήπιας μορφής.

Εύλογα λοιπόν γεννάται το ερώτημα: πως είναι δυνατόν να παρατηρείται τόσο αντιφατική διαφορά στον φαινότυπο των πασχόντων και στην συγκεκριμένη περίπτωση στον βαθμό βαρηκοΐας αυτών, όταν όλοι έχουν τον ίδιο γονότυπο (35delG/35delG); Μια υπόθεση που διατυπώνεται από τους ίδιους τους ερευνητές είναι ότι ο φαινότυπος δεν εξαρτάται μόνο από τον συγκεκριμένο γονότυπο, αλλά θα μπορούσε ακόμα να θεωρηθεί ότι υπάρχουν πιθανόν τροποποιητικοί, γενετικοί ή μη παράγοντες, που δεν έχουν ακόμα ανακαλυφθεί, ή να θεωρούμε δεδομένη την ύπαρξη παραγόντων που επηρεάζουν την έκφραση του μεταλλαγμένου γονιδίου GJB2. Έτσι η πρωτεΐνη συνδεΐνη 26 (Cx26), όντως υπεύθυνη για την φυσιολογική ιοντική ομοιόσταση του κοχλία αποτελώντας θεμελιώδες συστατικό των χασμοσυνδέσμων αυτού, να λειτουργεί επιλεκτικά και με τρόπο τέτοιο ώστε κάποιοι εκ των ασθενών να παρουσιάζουν μια μικρή μόνο απώλεια της ακουστικής τους ικανότητας, ενώ άλλοι να οδηγούνται στην πλήρη κώφωση. Πιθανολογείται λοιπόν η ύπαρξη αντισταθμιστικών ιοντικών ομοιοστατικών μηχανισμών, δικαιολογώντας έτσι, όχι μόνο το ευρύ φάσμα του βαθμού βαρηκοΐας που παρατηρείται στους πάσχοντες αυτούς, αλλά και το φαινόμενο της ακουστικής ασυμμετρίας και μεταβλητικότητας (Cohn et al. 1999).



Και με τον όρο ακουστική ασυμμετρία εννοούμε το παράδοξο εκείνο φαινόμενο που παρατηρείται σε μερικούς από τους πάσχοντες ομόζυγους να παρουσιάζουν διαφορετική ακουστική ικανότητα (π.χ. 10 dB σε 3 διαφορετικές συχνότητες, 15 dB σε 2 συχνότητες και τέλος 20 dB σε 1 συχνότητα) μεταξύ των αυτιών αυτών. Κλασικά παραδείγματα επιβεβαίωσης της ασύμμετρης βαρηκοΐας αποτελεί η μελέτη των Cohn et al. (1999) που αποδεικνύει κλινικά ότι στο 1/3 των ομόζυγων βαρήκων παρουσιάζεται το φαινόμενο αυτό, καθώς και η μελέτη των Loffler et al. (2001). Αντίθετη όμως η άποψη των Mueller et al. (1999) που σε στατιστική έρευνα 284 πασχόντων από προομιλητική μη συνδρομική νευροαισθητήρια βαρηκοΐα δεν διαπιστώνουν κάτι ανάλογο. Βεβαίως σημαντικότετος παράγοντας για την μελέτη της ακουστικής ασυμμετρίας, όπως άλλωστε συμφωνούν όλοι οι ερευνητές, είναι ότι ο προσδιορισμός της βαρηκοΐας εξαρτάται άμεσα και από την ηλικία του εξετασθέντος. Είναι γνωστό δε ότι σε παιδιά ηλικίας μέχρι και 3 ετών, ο προσδιορισμός της ακουστικής οξύτητας, γίνεται με την αντικειμενική ακουομετρία και ως έκ τούτου δεν είναι ακριβής. Είθισται λοιπόν για περιπτώσεις ασθενών των ηλικιών αυτών να χρησιμοποιούμε τους όρους: ηπίας μορφής, μετρίου βαθμού, σοβαρού βαθμού ή βαρειάς μορφής βαρηκοΐα για τον προσδιορισμό της ακουστικής τους οξύτητας χωρίς να αναφερόμαστε σε dB (υποκειμενική ακουομετρία).

Με τον όρο μεταβλητικότητα εννοούμε την προοδευτική επιβάρυνση-απώλεια της ακουστικής ικανότητας (dB/χρόνο με σημείο αναφοράς τα πρώτα ακουογράμματα). Οι Cohn και οι συνεργάτες του στην προαναφερθείσα μελέτη τους αναφέρουν ότι το 1/3 των πασχόντων (10 ασθενείς σε σύνολο 33 ομοζύγων για την μεταλλαγή 35delG) παρουσίασε ετήσια απώλεια της τάξεως του 1 dB mPTA (modified Pure Tone Average). Για την προοδευτική επιβάρυνση-απώλεια της ακουστικής ικανότητας με την πάροδο του χρόνου συμφωνούν και οι Lefebvre et al. (2000), ενώ οι Denoyelle et al. (1999) σε πληθυσμιακή μελέτη βαρήκων ανηλίκων στην Γαλλία επιβεβαιώνουν το φαινόμενο, τονίζοντας όμως ότι είναι εξαιρετικά σπάνιο. Για το λόγο αυτό, όταν αναφέρονται σε βαρηκοΐα οφειλόμενη σε μεταλλαγή του γονιδίου GJB2, τονίζουν ότι είναι σχεδόν πάντοτε μη μεταβαλλόμενη με την πάροδο της ηλικίας.

Είναι λοιπόν αναμενόμενο από τα προαναφερθέντα ότι είναι ακόμη πολύ νωρίς για να έχουμε σαφή εικόνα κάποιων κλινικών δεδομένων. Λαμβάνοντας δε υπ' όψιν ότι πρόκειται περί ενός προσφάτως ανακαλυφθέντος γονιδίου είναι

σίγουρο ότι η επιστημονική κοινότητα θα χρειασθεί κάποιο χρονικό διάστημα ούτως ώστε τα αποτελέσματα των ερευνών να είναι ευρέως αποδεκτά.

Σε αυτό όμως που όλοι οι κλινικοί συμφωνούν είναι η απόδοση της μορφής των γραφικών παραστάσεων των ακουομετρικών καμπυλών (ήτοι των ακουογραμμάτων). Ως επί το πλείστον για μεταλλαγές και στα 2 αλληλόμορφα η γραφική παράσταση των ακουομετρικών καμπυλών έχει επίπεδη μορφή για το ένα αυτί, ενώ στο άλλο μπορεί να παρουσιάζει επίπεδη ή φθίνουσα πορεία ή μπορεί ταυτόχρονα να παρουσιάζει την ίδια φθίνουσα κλίση και για τα 2 εξετασθέντα αυτιά. Συνήθως η βαρηκοΐα αυτών των ασθενών δεν αφορά τις χαμηλές ή μέσες συχνότητες και για το λόγο αυτό οι ακουομετρικές καμπύλες δεν έχουν αύξουσα κλίση ή μορφή U (Denoyelle et al. 1999).

Όσον αφορά την θεραπευτική αντιμετώπιση της μη συνδρομικής νευροαισθητήριας προομιλητικής βαρηκοΐας είναι δεδομένο ότι δεν είναι δυνατόν να αποκατασταθεί με φαρμακευτική αγωγή ή χειρουργική αντιμετώπιση. Για το συγκεκριμένο λόγο τα άτομα αυτά, και ιδιαίτερα τα παιδιά, χρήζουν ειδικής εκπαίδευσης. Ποτέ δεν θα πρέπει να θεωρηθούν ανάπηρα αλλά να αντιμετωπίζονται ως μία ειδική ομάδα μειονεκτικών ατόμων. Κάποιοι θέλουν να πιστεύουν ότι μπορούν να θεωρούνται σαν μια μειονότητα με ειδική γλωσσική κατάσταση. Αναμφισβήτητα οι περισσότεροι δεχόμαστε ότι αποτελούν άτομα διαφορετικά αλλά ίσα μεταξύ μας. Ο κύριος λοιπόν άξονας στον οποίο βασίζεται η ειδική εκπαίδευση-αντιμετώπιση των βαρήκοων είναι συνάρτηση όχι μόνο της ακουστικής τους ικανότητας, στο φάσμα των συχνοτήτων της ομιλίας (500-4000 Hz), αλλά και πλήθος άλλων παραγόντων. Χαρακτηριστικοί παράγοντες είναι: α) η ικανότητα ομιλίας και φυσικά η κατανόηση αυτής, β) οι δυνατότητες εκπαίδευσης στηριζόμενη στη χρήση ακουστικών ενισχύσεων ή μη, γ) η ικανότητα προσαρμογής στο κοινωνικό περιβάλλον, δ) η κοινωνική και πολιτειακή προστασία και ε) η αναγκαία πολλές φορές ψυχολογική υποστήριξη ούτως ώστε βάση της σωστής τους παιδείας να είναι ευκολότερη η ένταξη τους στο κοινωνικό σύνολο.

Η πρώτη προσπάθεια που γίνεται για την στοιχειώδη έστω αντιμετώπιση μικρών προβλημάτων βαρηκοΐας είναι η αυθόρμητη τοποθέτηση της παλάμης πίσω από το αυτί αυξάνοντας έτσι επιλεκτικά την επιφάνεια συλλογής των ήχων αποκόπτοντας εκείνους που προέρχονται από την πίσω πλευρά. Ως πρώτο βήμα στη βοήθεια με τεχνικά μέσα μπορεί να θεωρηθεί η χρήση του ακουστικού κέρατος, που δεν είναι τίποτα άλλο παρά ένα χωνί με πολύ λεπτό κωνικό άκρο ικανό ώστε

να εφαρμόζει στον ακουστικό πόρο. Η ικανότητά του όμως ενίσχυσης δεν ξεπερνούσε τα 20 dB όταν η πηγή του ήχου βρίσκονταν σε απόσταση μεγαλύτερη των 5-8 cm από την άκρη της χοάνης. Στις αρχές του 20^{ου} αιώνα με την ανακάλυψη της λυχνίας κενού (vacuum tube) εμφανίστηκαν και τα πρώτα ηλεκτρονικά βοηθήματα. Ο μεγάλος τους όμως όγκος και βάρος και φυσικά το μεγάλο τους κόστος, δεν βοήθησε και πολύ στην εξάπλωσή τους. Η πρόοδος όμως της επιστήμης με την βελτίωση αρχικά των λυχνιών κενού και στην συνέχεια με την αλματώδη ανάπτυξη των transistors και την δημιουργία ολοκληρωμένων κυκλωμάτων, έλυσε σχεδόν ολοκληρωτικά τα προϋπάρχοντα προβλήματα. Όμως σε περιπτώσεις αμφοτερόπλευρης βαριάς κοχλιακής βαρηκοΐας τα ακουστικά είναι πρακτικά άχρηστα, έστω και αν υπάρχει ένα μικρό ακουστικό υπόλειμμα. Σήμερα, χάρη στην τεχνολογική επανάσταση, οι ελλείψεις αυτές είναι δυνατόν να υποκατασταθούν σε σημαντικό βαθμό από τα κοχλιακά εμφυτεύματα. Πριν ακόμα γίνει γνωστή η φυσιολογία της ακοής με όλες τις λεπτομέρειες, υπήρξαν προσπάθειες, έστω τυχαίες, ηλεκτρικού ερεθισμού του ακουστικού νεύρου, θεωρία πάνω στην οποία στηρίζεται η λειτουργία των κοχλιακών εμφυτευμάτων. Πρώτος το 1751 ο Βενιαμίν Φραγκλίνος αναφέρει πως ο ηλεκτρισμός θα μπορούσε να παράγει αισθήσεις σε κωφούς. Βασιζόμενος στην σκέψη αυτή το 1790 ο Alexander Volta εισάγοντας στα αυτιά του δύο μεταλλικές ράβδους συνδεδεμένες με ηλεκτρικό κύκλωμα περιγράφει αίσθηση σαν ήχο νερού που βράζει. Το 1957 στη Γαλλία οι Djourno και Eytes πραγματοποιούν τον πρώτο ηλεκτρικό ερεθισμό ακουστικού νεύρου εισάγοντας ηλεκτρόδιο στο έσω αυτί κωφού ασθενούς. Παρά το ότι ο ασθενής δεν απέκτησε διακριτική ικανότητα, εντούτοις αντιλαμβάνονταν τον ρυθμό των ομιλιών και ελάχιστες δυσύλλαβες λέξεις. Η πλέον ολοκληρωμένη κατασκευή πολυκάναλου κοχλιακού εμφυτεύματος πραγματοποιήθηκε στην Αυστραλία από τον ωτορινολαρυγγολόγο Greame Clark και έκτοτε όλο και πιο πολύπλοκα τεχνολογικά επιτεύγματα βοηθούν στο να παρακάμπτονται κατεστραμμένα τμήματα της ακουστικής οδού (και συγκεκριμένα τα τριχωτά κύτταρα) στέλνοντας ηλεκτρικά σήματα στο υγιές ακουστικό νεύρο (Ηλιάδης 2002). Αυτό όμως που θα πρέπει να τονισθεί στη συγκεκριμένη μελέτη είναι, σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, η καλλίτερη ανταπόκριση των ασθενών με νευροαισθητήρια προομιλητική μη συνδρομική βαρηκοΐα, οφειλόμενη σε μεταλλάγες του γονιδίου GJB2, σε τοποθέτηση κοχλιακού εμφυτεύματος, σε σχέση με εκείνους των οποίων η νευροαισθητήρια βαρηκοΐα οφείλεται σε συνδρομικές

μορφές, ενδομήτρια βλάβη, περιγεννητικούς ή επίκτητους παράγοντες. Άλλωστε είναι γνωστό ότι η πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το μεταλλαγμένο γονίδιο GJB2, προσβάλλει μόνο τα τριχωτά κύτταρα, επηρεάζοντας την βασική λειτουργία αυτών, ενώ το ελικοειδές γάγγλιο και το ακουστικό νεύρο παραμένουν άθικτα. Δικαιολογημένα λοιπόν οι ασθενείς (λόγω του μεταλλαγμένου γονιδίου GJB2) παρουσιάζουν μεγαλύτερη πρόοδο στην κατανόηση και στην χρήση του προφορικού λόγου, κατόπιν τοποθέτησης κοχλιακού εμφυτεύματος συγκριτικά με εκείνους των οποίων η αιτία που προκάλεσε την βαρηκοΐα είναι δυνατόν να έχει προκαλέσει έστω και μια μικρή εγκεφαλική βλάβη (Fukushima et al. 2001, Matsushiro et al. 2002, Green et al. 2002). Σαφώς όμως δεν θα πρέπει να παραβλέψουμε πληθώρα παραγόντων, όπως κοινωνικούς, οικονομικούς και οικογενειακούς που συμβάλλουν στην καλλίτερη ή μη αξιοποίηση των τεχνολογικών δυνατοτήτων του εκάστοτε κοχλιακού εμφυτεύματος.

Την ραγδαία όμως εξέλιξη της επιστήμης τόσο στον τομέα της βιοτεχνολογίας, όσο και στον τομέα της γενετικής ακολούθησαν, όπως άλλωστε γίνεται σχεδόν πάντοτε, μια πληθώρα προβλημάτων ηθικής διαστάσεως. Από πλευράς βιοτεχνολογίας, η χρήση των κοχλιακών εμφυτευμάτων δίνει μεν ελπίδα σε βαρήκοους, όμως ο κύριος στόχος στον οποίο αποβλέπουν, την απόκτηση δηλαδή επικοινωνίας μέσω της προφορικής γλώσσας, ούτε επιτυγχάνεται σε ολοκληρωτικό βαθμό, ούτε αποτελεί πανάκεια. Τα προβλήματα αυτά αντανακλούν την τεχνολογική έκφραση μιας διαμάχης που εστιάζεται στην ίδια την φύση της κώφωσης: είναι οι κωφοί μια ομάδα αναπήρων ατόμων με αναγκαία την παθολογικοποιημένη αντιμετώπιση της ιδιαιτερότητας του προβλήματος (απαιτείται δηλαδή η χρήση ιατρικών ηλεκτρονικών βοηθημάτων) ή είναι μια γλωσσική μειονότητα με δική της ιστορία, πολιτισμό, κουλτούρα και αξίες, όπως υποστηρίζουν πολλοί από αυτούς, θεωρώντας ως δεδομένο την διατήρηση της διαφορετικότητάς τους με διαφορετικό σύστημα εκπαίδευσης και μεταξύ τους επικοινωνία (εκμάθηση χειλοανάγνωσης και νοηματικής γλώσσας);

Για τον δε ρόλο της γενετικής, οι ιδέες και οι απόψεις είναι εξ' ίσου περιπλεγμένες και διχασμένες. Πάντως πολλοί κωφοί θεωρούν το πρόβλημα των κοχλιακών εμφυτευμάτων ελάσσωσεν σε σχέση με την επίδραση της γενετικής στην κοινωνία τους (Holmes 1997). Ο τρόπος με τον οποίο προσεγγίζονται πολλά από τα ερωτήματα κινείται πάνω στην ίδια τροχιά της διαμάχης για τα κοχλιακά εμφυτεύματα. Υπάρχει μια ολοένα αυξανόμενη βιβλιογραφία, σύμφωνα με την

οποία, η προγεννητική διάγνωση γενετικών ή άλλων ανωμαλιών στο έμβρυο θα μπορούσε να αποτελέσει τη βάση για μια διακριτική μεταχείριση ατόμων που ήδη ζούν ή πρόκειται να γεννηθούν με μια αναπηρία (Gillam 1999, Houghton 1994, Davis 1997, Buchanan 1996). Το ζήτημα δεν είναι να σταματήσει η σχετική έρευνα, καθώς αυτό θα αποτελούσε επικράτηση της μιας ακραίας άποψης έναντι της άλλης, αλλά να βρεθεί μια χρυσή τομή που θα μπορεί κανείς να μιλάει για την καταπολέμηση της αναπηρίας, χωρίς αυτό να σημαίνει μια αρνητική αντιμετώπιση των ατόμων που είναι ανάπηρα.

Ένα από τα πιο σημαντικά προβλήματα που εγείρονται επίσης αφορά:

1^ο) την διενέργεια διακοπής κυήσεως σε περίπτωση που διαγνωσθεί ότι το κυοφορούμενο έμβρυο φέρει γονίδιο υπεύθυνο για βαρηκοΐα και οι γονείς δεν επιθυμούν την γέννηση ενός κωφού παιδιού και 2^ο) φθάνοντας στο αντίθετο άκρο, όπου γονείς κωφοί επιθυμούν την εσκεμμένη δημιουργία βαρήκουου τέκνου χρησιμοποιώντας την δυνατότητα που τους δίνεται μέσω της γενετικής τεχνολογίας (Antoniadi et al. 2001). Και όμως, όσο και να φαίνεται παράξενο, υπάρχουν γονείς με ειδικές ανάγκες που επιθυμούν να αποκτήσουν παιδιά με τις ίδιες ιδιαιτερότητες. Μια τέτοια επιθυμία σαφώς είναι ανεπίτρεπτη διότι θίγει την μελλοντική αυτονομία του ίδιου του παιδιού, στενεύοντας τον κύκλο των μελλοντικών του επιλογών. Με άλλα λόγια, παραβιάζει το δικαίωμά του σε ένα ανοιχτό μέλλον.

Ένα επιχείρημα που αναφέρεται συχνά είναι πως ορισμένες παρεμβάσεις που καθίστανται εφικτές με τη γενετική πράγματι απειλούν ένα από τα σημαντικότερα στοιχεία που χαρακτηρίζουν την ανθρώπινη ύπαρξη: την ποικιλομορφία, καθώς η εξέλιξη ενθαρρύνει την ποικιλία και όχι την ομοιομορφία. Η καταπολέμηση όμως των αιτιών της διαφορετικότητας θέτει σε αμφισβήτηση την αξία αυτής της ποικιλομορφίας. Πρέπει ίσως εδώ να αναφερθεί το άρθρο I της Οικουμενικής Διακήρυξης για το Ανθρώπινο Γονιδίωμα και τα Ανθρώπινα Δικαιώματα, το οποίο ορίζει τα εξής: Το ανθρώπινο γονιδίωμα αποτελεί τη βάση της θεμελιώδους ενότητας όλων των μελών της ανθρώπινης οικογένειας, καθώς και την αναγνώριση της έμφυτης αξιοπρέπειας και ποικιλομορφίας τους. Με μια συμβολική έννοια, είναι η κληρονομιά της ανθρωπότητας. Επίσης το άρθρο II ορίζει: Κάθε ένας έχει δικαίωμα σεβασμού της αξιοπρέπειάς του και των δικαιωμάτων του, ανεξάρτητα από τα γενετικά χαρακτηριστικά του (Declaration on the Human Genome and the Human Rights, UNESCO, 1997) (Γκαράνη - Παπαδάτου 2000).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Μέχρι πρόσφατα η βαρηκοΐα εθεωρείτο ένα εξαιρετικά σύνθετο πρόβλημα, λόγω της εκτεταμένης γενετικής της ετερογένειας. Αν αναλογισθεί κανείς δε, ότι μέχρι σήμερα δεν ήταν δυνατόν τις περισσότερες φορές να διαπιστωθεί αν η απώλεια της ακοής οφείλονταν σε περιβαλλοντολογικούς, εξωγενείς ή άλλους γενετικούς παράγοντες, η διάγνωση των αιτιών που την προκάλεσαν καθίστατο προβληματική και κατά συνέπεια δημιουργούνταν προβλήματα όχι μόνο στην εγκυρότερη και αποτελεσματικότερή της αντιμετώπιση, αλλά και στην ορθότερη πρόληψή της. Η αλματώδης όμως ανάπτυξη της ιατρικής επιστήμης και ειδικότερα της κλινικής και μοριακής γενετικής και της βιοτεχνολογίας συμβάλλει ριζικά στη αντιμετώπιση τέτοιου είδους περιπτώσεων. Άλλωστε η προσπάθεια που συντελείται τα τελευταία 5-10 χρόνια στην ανάγνωση και χαρτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος (Human Genome Project) αποκρυπτογραφώντας επιτέλους τον ρόλο και την λειτουργία των 40.000 περίπου γονιδίων που το απαρτίζουν, φέρνει στο φώς την τεράστια συμβολή και ευθύνη του γονιδίου GJB2, και της συχνότερης μεταλλαγής αυτού (την 35delG), στους Καυκάσιους στην περίπτωση της μη συνδρομικής προομιλητικής αμφοτερόπλευρης νευροαισθητηρίου βαρηκοΐας.
2. Είναι πλέον γνωστή όχι μόνο η μεγάλη συχνότητα των ασυμπτωματικών φορέων αυτού στον Ελληνικό πληθυσμό (περίπου 3,5%, ήτοι 1 στους 28 Έλληνες), αλλά και το σημαντικότερο: ότι η μεταλλαγή 35delG του γονιδίου GJB2 θεωρείται υπεύθυνη για το 1/3 περίπου των περιπτώσεων του προαναφερθέντος τύπου βαρηκοΐας (στην παρούσα μελέτη η μεταλλαγή 35delG του γονιδίου GJB2 ανευρέθηκε στο 44,4% των χρωμοσωμάτων 45 οικογενών περιπτώσεων (19 ομόζυγων και 2 ετερόζυγων) και στο 30,6% των χρωμοσωμάτων σε σύνολο 165 σποραδικών περιπτώσεων (45 ομόζυγων και 11 ετερόζυγων). Δικαιολογημένα λοιπόν κατατάσσεται σαν το πλέον συχνότερο γονίδιο, υπεύθυνο για μονογονιδιακή παθήση στον Ελληνικό χώρο (Πίνακας XI).
3. Η επιστημονική επιβεβαίωση του δεδομένου αυτού έχει τεράστια σημασία τόσο από ιατρικής, όσο και από κοινωνικής απόψεως.



i) Κατ' αρχήν από ιατρικής απόψεως είναι πλέον δυνατόν με μία τόσο απλή, γρήγορη, οικονομική και φυσικά καθ'όλα αξιόπιστη εξέταση να έχουμε άμεση διάγνωση της αιτίας ενός τόσο σημαντικού προβλήματος σε ένα μεγάλο ποσοστό των περιπτώσεων (περίπου στο 1/3). Αυτό καθιστά εφικτή όχι μόνο την έγκαιρη διάγνωση και πιθανή πρόληψή της, γνωρίζοντας ότι ο προγενετικός έλεγχος της εν λόγω μεταλλαγής είναι εφικτός με την λήψη τροφοβλάστης (από την 9^η έως και την 12^η εβδομάδα κύησης) ή με τη λήψη αμνιακού υγρού (15^η με 16^η εβδομάδα κύησης), αλλά και γιατί όχι μελλοντικά μια πιθανή, μέσω της υποσχόμενης γονιδιακής θεραπείας, αντιμετώπισής της.

ii) Όσον αφορά τα οφέλη των πασχόντων από κοινωνικής άποψης είναι εξίσου σημαντικά. Ουσιαστικά με μια τόσο ανώδυνη εξέταση παύουν να υπόκεινται σε αγχώδεις, επίπονες και οικονομικά ασύμφορες πολλές φορές εξετάσεις για την ανεύρεση των αιτιών του τόσο σημαντικού προβλήματός τους, αλλά το κυριότερο, είναι σε θέση να γνωρίζουν και να αποφασίζουν συνειδητά για το μέλλον των ίδιων των απογόνων τους.

4. Η γενετική συμβουλευτική οικογενειών με φυσιολογικούς γονείς και μόνο ένα παιδί με βαρηκοΐα παρουσίαζε σημαντικές δυσκολίες μέχρι σήμερα, λόγω της έλλειψης μίας απλής μεθόδου προσδιορισμού των μεταλλαγών. Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν ήταν δυνατόν να αναγνωρισθεί αν η απώλεια ακοής ήταν γενετικής προέλευσης, δεδομένου ότι περιβαλλοντικοί και άλλοι εξωγενείς παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην προομιλητική βαρηκοΐα. Μέχρι πρόσφατα η κώφωση εθεωρείτο ένα εξαιρετικά σύνθετο πρόβλημα λόγω της εκτεταμένης γενετικής ετερογένειάς της. Αυτή η άποψη ωστόσο έχει αναθεωρηθεί με την περιγραφή της συχνής μεταλλαγής στην πιο συνήθη μορφή γενετικά καθοριζόμενης βαρηκοΐας, της μεταλλαγής 35delG στο γονίδιο GJB2.

ΥΠΟΜΝΗΜΑΤΑ Α Β

ΥΠΟΜΝΗΜΑ Α

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ -

ΠΑΡΑΠΕΜΠΤΙΚΟ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΤΗΣ ΣΥΝΔΕΤΙΝΗΣ 26

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ:

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:

ΠΑΤΡΩΝΥΜΟ:

Αρ. Πρωτ.

ΗΜΕΡ. ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ:

Διεύθυνση:

Τηλ:

Νευροαισθητήριοσ βαρηκοΐα:

Άλλη μορφή βαρηκοΐας:

Ηλικία εμφάνισης βαρηκοΐας:

ΔΕΞΙΑ:

**Ουδός ακοής:
(dB-Hz)**

ΑΡΙΣΤΕΡΑ:

Πρωτότοκος

Δευτερότοκος

Άλλο

Γενεαλογικό δένδρο



Διάρκεια κύησης - τελειόμηνος

Προβλήματα κατά τη
διάρκεια της εγκυμοσύνης

Βάρος (κατά την γέννηση)

Δείκτης Apgar

Ίκτερος

Υποξυγοναιμία

Ερυθρά

Μηνιγγίτιδα

Ωτίτιδα

Άλλες λοιμώξεις

Τραύμα

Έκθεση σε ήχο

Άλλα συμπτώματα

Χρήση αντιβιοτικών ή άλλων
ωτοτοξικών φαρμάκων (και αν
ΝΑΙ: ποιά - γιατί - διαρκ. θεραπευτικής αγωγής)

ΣΥΝΤΟΜΟ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

ΔΕΞΙΑ

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ

**Ουδός ακοής προηγ. τέκνων:
(dB/Hz)**

ΑΡΙΣΤΕΡΑ

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ

Άλλες ανωμαλίες προηγ. τέκνων: ΝΑΙ

ΟΧΙ

Συγγένεια αίματος μεταξύ γονέων



ΥΠΟΜΝΗΜΑ Β

Ενημέρωση προς τις οικογένειες πασχόντων και προς επαγγελματίες υγείας, όσον αφορά την προομιλητική νευροαισθητήρια βαρηκοΐα, τα αίτια, την μετάδοση των μεταλλαγών του γονιδίου της συνδεΐνης 26 και την δυνατότητα έγκαιρης διάγνωσης αυτών των μεταλλαγών με μοριακή ανάλυση.

Η σοβαρή προομιλητική νευροαισθητήρια βαρηκοΐα (απώλεια > 40 dB στις συχνότητες 0,5, 1, 2 και 4 kHz) αν δεν διαγνωσθεί και αντιμετωπισθεί έγκαιρα έχει οδυνηρές επιπτώσεις για το ίδιο το άτομο και την οικογένειά του στο συναισθηματικό, κοινωνικό και επαγγελματικό επίπεδο, μειώνοντας τις πιθανότητες για επιτυχή ένταξη στο κοινωνικό σύνολο και αυξάνοντας τα συναισθήματα απομόνωσης και ανασφάλειας.

Η έγκαιρη διάγνωση βοηθάει στην ανάπτυξη λόγου, και επομένως κώδικα επικοινωνίας με τους ακούοντες, με την κατάλληλη ειδική εκπαίδευση και χρήση σύγχρονων τεχνολογικών βοηθημάτων.

Περίπου 1 στα 1000 παιδιά παρουσιάζει σοβαρή βαρηκοΐα. Υπολογίζεται ότι το 50% των περιπτώσεων αυτών, οφείλεται σε γενετικά αίτια και το υπόλοιπο 50% σε εξωγενείς βλαπτικούς παράγοντες όπως οι λοιμώξεις, ωτοτοξικά φάρμακα, έκθεση σε δυνατό ήχο, τραύμα κ.λ.π. Μέχρι πρότινος δεν ήταν δυνατόν να αναγνωρισθούν οι κληρονομικές μορφές βαρηκοΐας.

Το 1997 ανακαλύφθηκε ένα γονίδιο (η συνδεΐνη ή κονεξίνη 26), οι μεταλλαγές του οποίου φαίνεται ότι ενέχονται για ένα μεγάλο ποσοστό των βαρηκοϊών γενετικής φύσης. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι 1 στους 28 Έλληνες (3,5%) είναι φορέας του μεταλλαγμένου γονιδίου.

Επομένως συνιστάται ο μοριακός έλεγχος σε δείγμα αίματος για τυχόν μεταλλαγές της συνδεΐνης 26 σε όλες τις περιπτώσεις νευροαισθητήριας προομιλητικής βαρηκοΐας, προκειμένου να δοθεί γενετική συμβουλευτική στις οικογένειες που φέρουν μεταλλαγή στο συγκεκριμένο γονίδιο.

Η κληρονομικότητα είναι με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο τρόπο, επομένως εάν και οι δύο γονείς είναι φορείς, έχουν 25% πιθανότητα να αποκτήσουν παιδί με αυτή την μορφή βαρηκοΐας.

Για όσους γονείς το επιθυμούν υπάρχει δυνατότητα προγεννητικής διάγνωσης (και πρόληψης με προκλητή διακοπή κύησης) σε επόμενες εγκυμοσύνες, με μοριακή ανάλυση της συνδετινής 26 σε τροφοβλάστη ή αμνιακό υγρό.



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Περίπου 1 στα 1000 παιδιά γεννιούνται βαρήκοα ή αναπτύσσουν σοβαρού βαθμού βαρηκοΐα κατά την διάρκεια της παιδικής τους ηλικίας. Με την ίδια αριθμητική συχνότητα (δηλ. 1 στα 1000 παιδιά) αναπτύσσουν σοβαρού βαθμού βαρηκοΐα ή χάνουν πλήρως την ακοή τους πριν ακόμα ενηλικιωθούν. Όσο βελτιώνονται όμως οι παροχές στη δημόσια υγεία, θα μειώνεται η συχνότητα βαρηκοΐας λόγω λοιμωδών, ιατρογενών ή άλλων αιτιών. Εξ άλλου η βελτίωση της ικανότητας μιας ακριβούς διάγνωσης των γενετικών διαταραχών, θα αυξάνει τη σπουδαιότητα των κληρονομικών παραγόντων ως αιτιών βαρηκοΐας.

Βάση των επιστημονικών δεδομένων, το 50% των περιπτώσεων βαρηκοΐας στις αναπτυγμένες χώρες, οφείλεται σε γενετικές ανωμαλίες. Εκ του προαναφερθέντος ποσοστού, το 30% αποτελείται από συνδρομικές μορφές, ενώ στο υπόλοιπο 70% (μη συνδρομικών μορφών) κατατάσσονται με ποσοστό περίπου 77% οι περιπτώσεις εκείνες βαρηκοΐας που μεταβιβάζονται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και μέ ποσοστό περίπου 22% οι περιπτώσεις που κληρονομούνται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα. Ακολουθούν, με ποσοστά πραγματικά πολύ μικρά, περίπου 1% οι περιπτώσεις βαρηκοΐας που κληρονομούνται με φυλοσύνδετες μορφές μετάδοσης (X-linked), ενώ σε ποσοστό μικρότερο του 1% οφείλονται οι περιπτώσεις βαρηκοΐας λόγω μιτοχονδριακών μεταλλαγών.

Μεταλλαγές στο γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη σύνδεσης χάσματος συνδετίνη (κονεξίνη 26, GJB2) έχουν αποδειχθεί ως οι κυρίως υπεύθυνες για την προομιλητική νευροαισθητήρια μη συνδρομική βαρηκοΐα σε άτομα Καυκάσιας φυλής. Μια σημειακή μεταλλαγή, η 35delG, ευθύνεται περίπου για το 85% των μεταλλαγμένων αλληλόμορφων στους Καυκάσιους.

Ο σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης είναι ο εντοπισμός της μεταλλαγής 35delG και η μελέτη της συμβολής της στην προομιλητική αμφοτερόπλευρη νευροαισθητήρια μη συνδρομική βαρηκοΐα σε Έλληνες ασθενείς.

Οι 210 δείκτες επιλέχθηκαν με βάση τις απαντήσεις τους σε αναλυτικό ερωτηματολόγιο με σκοπό να αποκλεισθούν τόσο οι συνδρομικές μορφές βαρηκοΐας όσο και εκείνες λόγω περιβαλλοντολογικών ή ιατρογενών αιτιών.

Η μεταλλαγή 35delG ανευρέθηκε σε 64 ασθενείς σε ομοζυγωτία και σε 13 σε ετεροζυγωτία (εκ των οποίων όπως προέκυψε σε περαιτέρω μελέτη 7 ήταν σύνθετοι ετεροζυγώτες, δηλαδή στο ίδιο γονίδιο παρουσιάζεται και δεύτερη μεταλλαγή διαφορετική από την ελεγχθήσα 35delG).

- Εκ του συνόλου των 64 ομόζυγων 26 εξ' αυτών είναι σποραδικές περιπτώσεις και 11 εξ' αυτών είναι οικογενείς περιπτώσεις με βαριάς μορφής βαρηκοΐα που μπορεί να φθάνει έως και την κώφωση. Επίσης 15 εξ' αυτών είναι σποραδικές περιπτώσεις και 7 οικογενείς με σοβαρού βαθμού βαρηκοΐα, 4 εξ' αυτών είναι σποραδικές περιπτώσεις μετρίου βαθμού βαρηκοΐας και τέλος 1 οικογενής περίπτωση με ήπια μορφή βαρηκοΐας.

Όσον αφορά τους σύνθετους ετεροζυγώτες, για τους φορείς της μεταλλαγής R184P: ανευρέθησαν 2 περιπτώσεις με βαριάς μορφής βαρηκοΐα ή και κώφωση (εκ των οποίων 1 είναι σποραδική και 1 οικογενής), για τους φορείς της μεταλλαγής W24X: ανευρέθησαν 2 περιπτώσεις με βαθμό βαρηκοΐας στην μεν μια περίπτωση βαριάς μορφής, στη δε δεύτερη σοβαρού βαθμού (και οι 2 περιπτώσεις είναι σποραδικές) και για τους φορείς της μεταλλαγής L90P: ανευρέθησαν 2 περιπτώσεις, μία με μετρίου και μία με σοβαρού βαθμού βαρηκοΐα (και οι 2 περιπτώσεις είναι σποραδικές). Επίσης ο σύνθετος ετεροζυγώτης, φορέας της μεταλλαγής 291insA ανήκει στην κατηγορία των σποραδικών περιπτώσεων με βαριάς μορφής βαρηκοΐα ή κώφωση.

Τέλος οι 133, εκ των 210 εξετασθέντων, στους οποίους δεν ανευρέθησαν μεταλλαγές του γονιδίου GJB2 αποτελούνται από 63 σποραδικές και 9 οικογενείς περιπτώσεις με βαριάς μορφής βαρηκοΐα ή κώφωση, 23 σποραδικές και 5 οικογενείς περιπτώσεις με σοβαρού βαθμού βαρηκοΐα, 11 σποραδικές και 6 οικογενείς περιπτώσεις με μετρίου βαθμού βαρηκοΐα και τέλος 12 σποραδικές περιπτώσεις και 4 οικογενείς με ήπιου βαθμού βαρηκοΐα.

Από στατιστικής άποψης η μεταλλαγή 35delG του γονιδίου GJB2 βρέθηκε στο 44,4% των χρωμοσωμάτων 45 οικογενών περιπτώσεων με μη συνδρομική προομιλητική νευροαισθητήρια βαρηκοΐα (19 ομόζυγων και 2 ετερόζυγων) και στο 30,6% των χρωμοσωμάτων 165 σποραδικών περιπτώσεων (45 ομόζυγων και 11 ετερόζυγων).

Η μεγάλη συχνότητα του DFNB1 τύπου στην προομιλητική μη συνδρομική υπολειπόμενη νευροαισθητήρια βαρηκοΐα υποδηλώνει ότι πολλά άτομα στον γενικό πληθυσμό είναι ασυμπτωματικοί φορείς. Αυτό επιβεβαιώθηκε σε

προηγούμενη μελέτη αποδεικνύοντας ότι η συχνότητα φορέων στον Ελληνικό πληθυσμό είναι περίπου 3,5%, ήτοι 1 στους 28 Έλληνες είναι ασυμπτωματικός φορέας του μεταλλαγμένου γονιδίου GJB2.

Ενώ μέχρι πρόσφατα η βαρηκοΐα εθεωρείτο ένα εξαιρετικά σύνθετο πρόβλημα λόγω της εκτεταμένης γενετικής ετερογένειας, με την παρούσα μελέτη τονίζεται η αναγκαιότητα του μοριακού ελέγχου των ατόμων αυτών λόγω της ύπαρξης ενός μεταλλαγμένου γονιδίου σε απροσδόκητα μεγάλη συχνότητα στον Ελληνικό πληθυσμό.



ABSTRACT

Approximately 1 in 1000 children is affected by severe or profound hearing loss at birth or during early childhood (prelingual deafness). At least 50% of the cases in developed countries are attributed to genetic defects. Genetic deafness is divided into syndromic forms, in which hearing loss is associated with a variety of other anomalies, and in nonsyndromic forms. The nonsyndromic forms of deafness account for 70% of deafness with genetic etiology.

Mutations in the GJB2 gene encoding the gap junction protein, connexin 26, have been shown as a major contributor to prelingual nonsyndromic deafness, with one point mutation (35delG), responsible for the majority of mutations detected in the GJB2 gene in Caucasian populations.

The aim of the present study was to determine the prevalence and the spectrum of GJB2 mutations in nonsyndromic prelingual deafness in the Greek population.

In collaboration with the major referral centers for childhood deafness in Greece, patients were examined by an extensive questionnaire to exclude syndromic forms and environmental causes of deafness and by allele-specific polymerase chain reaction (PCR) for the detection of the 35delG mutation. Patients heterozygous for the 35delG mutation were further analyzed, in collaboration with other laboratories in Greece and Europe, with direct genomic sequencing of the coding region of the GJB2 gene.

A total of 210 probands (♂:108 and ♀:102) with prelingual sensorineural bilateral nonsyndromic deafness were studied. Biallelic GJB2 mutations were found in 64 patients homozygous (35delG/35delG) and 7 compound heterozygous (with 2 different mutations in the same gene, the first one being the 35delG and the second one: in 2 cases the L90P, in 2 cases the W24X, in 2 cases the R184P and finally in 1 case the 291insA). The 35delG mutation was found in 44.4% of the chromosomes in 45 familial cases of prelingual nonsyndromic deafness (19 homozygotes and 2 heterozygotes) and in 30.6% of the chromosomes in 165 sporadic cases (45 homozygotes and 11 heterozygotes).

Among the 64 patients with 35delG homozygosity, 37 had profound hearing loss (deafness), 22 had severe, 4 moderate, and 1 mild hearing loss.

Until recently, deafness was thought to be a highly complex problem due to extreme genetic heterogeneity. This complexity has now been greatly reduced since the description of a very common mutation (35delG in Caucasians) in the most common form of genetic hearing loss (DFNB1). This should enable an easy DNA diagnosis, carrier detection, and prenatal diagnosis in a high proportion of cases.

In conclusion, GJB2 mutations are responsible for a large proportion (about one third) of prelingual bilateral nonsyndromic deafness in the Greek population.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abe S, Usami SI, Shinkawa H et al. Prevalent connexin 26 gene (GJB2) mutations in Japanese. *J. Med. Genet.* 2000; 37: 41-43
2. Antoniadis T, Gronskov K, Sand A, Pampanos A, Brondum-Nielsen K, Petersen MB. Mutation analysis of the GJB2 (connexin 26) gene by DGGE in Greek patients with sensorineural deafness. *Hum. Mutat.* 2000; 16: 7-12.
3. Antoniadis T, Pampanos A, Petersen MB. Prenatal diagnosis of prelingual deafness: testing and prenatal diagnosis of the common GJB2 35delG mutation. *Prenatal Diagn.* 2001; 21:10-13.
4. Antoniadis T, Rabionet R, Kroupis C, Aperis GA, Economidis J, Petmezakis J, et al. High prevalence in the Greek population of the 35delG mutation in the connexin 26 gene causing prelingual deafness. *Clin. Genet.* 1999; 55: 381-382.
5. Baris I, Kilinc MO, Tolun A. Frequency of the 35delG mutation in the connexin 26 gene in Turkish hearing-impaired patients. *Clin. Genet.* 2001; 60: 452-455.
6. Bekesy G Von, Rosenblith W. The early history of hearing: observations and theories. *J. Acoust. Soc. Am.* 1948;20: 727.
7. Beyer EC. *International Review of Cytology.* 1993;137C: 1-37.
8. Boring EP. *Sensation and Perception in the History of Experimental Psychology*, Appleton, New York, 1942.
9. Bors A, Andrikovics H, Kalmar L, et al. Determination of the carrier frequencies of the two common Cx27 mutations (35delG and 167delT) in the Hungarian population. *Eur. J. Hum. Genet.* 2001; 9: S1 283.
10. Brobby GW, Muller-Myhsok B, Horstmann RD. Connexin 26 R143W mutation associated with recessive nonsyndromic sensorineural deafness in Africa. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 548-559.
11. Buchanan A. Choosing who will be disabled: genetic intervention and the morality of inclusion. *Social Philosophy and Policy* 1996; 13: 18-45.
12. Chaib H, Lina-Granade G, Guilford P, et al. A gene responsible for a dominant form of neurosensory non-syndromic deafness maps to the NSRD1 recessive deafness gene interval. *Hum. Mol. Genet.* 1994; 3: 2219-2222.

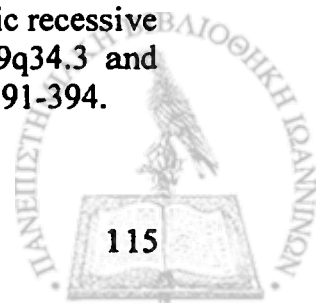
13. Cohn ES, Kelley PM, Fowler TW, Gorga MP, Lefkowitz DM, Kuehn HJ, Schaefer CB, Gobar LS, Hahn FJ, Harris DJ, Kimberling WJ. Clinical Studies of Families with Hearing Loss Attributable to Mutations in the Connexin 26 Gene (GJB2/DFNB1) *Pediatrics* 1999; 103:3.
14. Coiter V. De auditu instrumento. 1565, in *Externarum et internarum principarium humani corporis, pattium tabulae*. Noribergae, 1573.
15. Crawford AC et al. The actions of calcium on the mechano-electrical transducer current of turtle hair cells. *J. Physiol.* 1991; 434: 369-398.
16. Davis A. Women with disabilities: abortion and liberation. *Disability, Handicap and Society* 1997; 2: 276.
17. Davis AC. The prevalence of hearing impairment and reported hearing disability among adults in Great Britain. *Int. J. Epidemiol.* 1989; 18: 911-917.
18. Declaration on the Human Genome and the Human Rights. UNESCO. 1997.
19. Del Castillo I, Villamar M, Moreno-Pelayo M.A, Del Castillo FJ, Alvarez A, Telleria D, et al. A deletion involving the connexin 30 gene in nonsyndromic hearing impairment *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 72-76.
20. Denoyelle F, Weil D, Maw MA, Wilcox SA, Lench NJ, Allen-Powell DR et al. Prelingual deafness: high prevalence of a 30delG mutation in the connexin 26 gene. *Hum. Mol. Genet.* 1997; 6: 2173-2177.
21. Denoyelle F, Marlin S, Weil D, Moatti L, Chauvin P, Garabedian E-N, et al., Clinical features of the prevalent form of childhood deafness, DFNB1, due to a connexin-26 gene defect: implications for genetic counselling *Lancet* 1999; 353: 1298-1303.
22. Dereymaeker A M, Fryns J P, Ars B, Andrescescou J, Van den Berge H. On the etiology of hearing loss in a population of 155 institutionalized children. *Acta Oto-Rhino-Laryngologica Belg.* 1991; 45: 283-291.
23. Estivill X, Fortina P, Surrey S, Rabionet R, Melchionda S, D'Agruma L, et al. Connexin 26 mutations in sporadic and inherited sensorineural deafness. *Lancet* 1998; 351: 394-398.
24. Eybalin M. Neurotransmitters and neuromodulators of the mammalian cochlea. *Physiol. Rev.* 1993; 73: 309-373.
25. Eybalin M, Altschuler RA. Immunelectron microscopic localization of neurotransmitters in the cochlea. *J Electr. Microsc. Technique.* 1990; 15: 209-224.
26. Feldmann H. A history of audiology. *Transl. Belton Inst. Her. Res.* 1970; 22: 7.

27. Frei K, Szukai K, Lukas T, et al. Connexin 26 mutations in cases of sensorineural deafness in eastern Austria. *Eur. J. Hum. Genet.* 2002; 10: 427-432.
28. Fukushima K, Sugata K, Kasai N, Fukuda S, Nagayasu R, Toida N, Kimura N, Takishita T, Gunduz M, Nishizaki K. Better speech performance in cochlear implant patients with GJB2-related deafness. *Int. J. Ped. Otorhinolaryngology.* 2002; 62:151-157
29. Fuse Y, Doi K, Hasegawa T, Sugii A, Hibino H, Kubo T. Three novel connexin 26 gene mutations in autosomal recessive non-syndromic deafness. *Neuroreport* 1999; 10: 1853-1857.
30. Gabriel H, Kupsch P, Sudendey J, Winterhager E, Jahnke K, Lautermann J. Mutations in the connexin 26/GJB2 gene are the most common event in non-syndromic hearing loss among the German population. *Hum. Mutat.* 2001; 17: 521-522.
31. Garrison FH. *An introduction to the history of Medicine.* Saunders, 4th ed. Philadelphia, Pennsylvania, 1961.,
32. Gasparini P, Rabionet R, Barbujani G, Melchionda S, Petersen MB, Brondum-Nielsen K, Metspalu A, Oitmaa E, Pisano M, Fortina P, Zelante L, Estixill X and the Genetic Analysis Consortium of GJB2 35delG. *Eur. J. Hum. Genet.* 2000; 8: 19-23.
33. Gillam L. Prenatal diagnosis and discrimination against the disabled. *J. Med. Ethics* 1999; 25: 163-171.
34. Gitter AH et al Potassium channels in the lateral wall membrane of guinea pig outer hair cells. *Hear. Res.* 1992; 60: 13-19.
35. Gorlin RJ, Toriello HV, Cohen MM. *Hereditary Hearing Loss and Its Syndromes.* New York: Oxford University Press, 1995.
36. Green EG, Scott DA, McDonald JM, WoodWorth G, Sheffield V, Smith RJ. Carrier Rates in the Midwestern United States for GJB2 Mutations Causing Inherited Deafness. *JAMA* 1999; 281: 16-23.
37. Green EG, Scott DA, McDonald JM, Teagle H.F.B, Tomblin B.J, Spenser L.J, Woodworth G.G, Knutson J.F, Gantz B.J, Sheffield V.C and Smith R.J.H. Performance of cochlear implant recipients with GJB2-related deafness. *Am. J. Med. Genet.* 2002; 109: 167-170.
38. Grigoriadou M, Pampanos A, Iliades T, Voyatzis N, Eleftheriades N, Iliadou V, Economidis J, Leotsakos P, Neou P, Tsakanikos M, Katsichti L, Papadopoulou E, Kleomitis E, Giftodimou J, Skevas A, Petersen MB. Prevalence of mtDNA mutations in childhood deafness in the Greek population. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 69(Suppl.): 543.



39. Gualandi F, Ravani A, Berto A, et al. Exploring the clinical and epidemiological complexity of GJB2-linked deafness. *Am. J. Med. Genet.* 2002; 112: 38-45.
40. Guilford R, Arab SB, Blanchard S et al. A non syndromic form of neurosensory, recessive deafness maps to the pericentromeric region of chromosome 13q. *Nat. Genet.* 1994; 6: 24-28.
41. Hamelmann C, Amedofu GK, Albrecht K, et al. Pattern of connexin 26 (GJB2) mutations causing sensorineural hearing impairment in Ghana. *Hum. Mutat.* 2001; 18: 84-85.
42. Harrison TR, Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci A, Root R. Εσωτερική Παθολογία. Επιστημονικές Εκδόσεις Γ. Παρισιάνου, 12^η έκδοση, Αθήνα: 1994.
43. Heathcote K, Syrris P, Carter ND, et al. A connexin 26 mutation causes a syndrome of sensorineural hearing loss and palmoplantar hyperkeratosis (MIM 148350). *J. Med. Genet.* 2000; 37: 50-51.
44. Holmes MA. The end of deafness? Deaf people, Deaf genes and deaf Ethics. Replay to Foundation Paper 2. *Deaf Worlds.* 1997; 13: 13-15.
45. Hotchkiss D. Demographic aspects of hearing impairment: questions and answers, 2nd ed. Center for Assessment and Demographic Studies, Gallaudet University, Washington, D.C. 1989.
46. Houghton H. Does prenatal diagnosis discriminate against the disabled? McKie (ed) *Ethical issues in prenatal diagnosis and termination of pregnancy.* Centre for Human Bioethics, Melbourne, 1994.
47. Jaramillo F, Hudspeth AJ. Localization of the hair cell's transduction channels at the hair bundle's top by iontophoretic application of a channel blocker. *Neuron* 1991; 7: 409-420.
48. Kanavakis E, Traeger-Synodinos J, Vretou C et al. Prenatal diagnosis of the thalassaemia syndromes by rapid DNA analytical methods. *Mol. Hum. Reprod.* 1997; 3: 523-528.
49. Kelley PM, Harris DJ, Comer BC, Askew JW, Fowler T, Smith SD, et al. Novel mutations in the connexin 26 gene (GJB2) that cause autosomal recessive (BFNB1) hearing loss. *Am. J. Hum. Genet.* 1998; 62: 792-799.
50. Kelsell DP, Di W-L, Houseman MJ. Connexin mutations in skin disease and hearing loss. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 68: 559-568.
51. Kelsell DP, Dunlop J, Stevens HP, Lench NJ, Liang NJ, Parry G et al. Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness. *Nature* 1997; 387: 80-83.

52. Kenna MA, Wu BL, Cotanche DA, Korf BR, Rehm HL. Connexin 26 studies in patients with sensorineural hearing loss, *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2001; 127: 1037-1042.
53. Kimura RS. Hairs of the cochlear sensory cells and their attachment to the tectorial membrane. *Acta Oto-Laryngol.* 1966; 61: 55-72.
54. King Jordan I. The roots of equal opportunity in education. *Deaf Worlds.* 1997; 13: 27-32.
55. Konstantopoulou I, Kroupis C, Ladopoulou A, Pantazidis A, Boumba D, Lianidou ES, Petersen MB, Florentin L, Chiotellis E, Nounesis G, Efstathiou G Yannoukakos D BRCA1 mutation analysis in breast/ovarian cancer families from Greece. *Hum. Mutat.* 2000; 16: 272-273.
56. Kumar NM, Gilula NB. The gap-junction communication channel. *Cell* 1996; 84:381-388.
57. Kupka S, Braun S, Aberle S, et al. Frequencies of GJB2 mutations in German control individuals and patients showing sporadic non-syndromic hearing impairment. *Hum. Mutat.* 2002; 20: 77-78.
58. Lefebvre P, Van De Water TR. Connexins, hearing and deafness: clinical aspects of mutations in the connexin 26 gene. *Brain Research Reviews* 2000; 32: 159-162.
59. Liu XZ, Xia XJ, Ke XM, et al. The prevalence of connexin 26 (GJB2) mutations in the Chinese population. *Hum. Genet.* 2002; 111: 394-397.
60. Löffler J, Nekahm D, Hirst-Stadlmann A, Gunther B, Menzel HJ, Utermann G, Janecke A. Sensorineural hearing loss and the incidence of Cx26 mutation in Austria. *Eur. J. Hum. Genet.* 2001; 9: 226-230.
61. Löppönen G, Vaisanen M, Allinen M, et al. Connexin 26 mutation 35delG in non-syndromic hearing loss in Northern Finland. *Eur. J. Hum. Genet.* 2001; 9: S1 284.
62. Lucotte G, Bathelier C, Champenois T. PCR test for diagnosis of the common GJB2-35delG mutation on dried blood spots and determination of the carrier frequency in France. *Mol. Cell. Probes* 2001;15: 57-59.
63. Marazita ML, Ploughman LM, Rawling B, et al. Genetic epidemiological studies of early-onset deafness in the U.S. school-age population. *Am. J. Med. Genet.* 1993; 46: 486-491.
64. Medlej-Hashim M, Mustapha M, Chouery E, et al. Non-syndromic recessive deafness in Jordan: mapping of a new locus to chromosome 9q34.3 and prevalence of DFNB1 mutations. *Eur. J. Hum. Genet.* 2002; 10: 391-394.



65. Morle L, Bozon M, Alloisio N, et al. A novel C202F mutation in the connexin 26 gene (GJB2) associated with autosomal dominant isolated hearing loss. *J. Med. Genet.* 2000; 37: 368-370.
66. Wattenhofer M, Di Iorio MV, Rabionet R, Dougherty L, Pampanos A, Schwede T, Montserrat-Sentis B, Arbones ML, Iliades T, Pasquadibisceglie A, D' Amelio M, Alwan S, Rossier C, Dahl HHM, Petersen MB, Estivill X, Gasparini P, Scott HS, Antonarakis SE. Mutations in the TMPRSS3 gene are a rare cause of childhood nonsyndromic deafness in Caucasian patients. *J. Mol. Med.* 2002; 80: 124-131.
67. Petersen MB. Non-syndromic autosomal-dominant deafness. *Clin. Genet.* 2002; 62: 1-13.
68. Maestrini E, Korge BP, Ocana-Sierra J, et al. A missense mutation in connexin 26, D66H, causes mutilating keratoderma with sensorineural deafness (Vohwinkel's syndrome) in three unrelated families. *Hum. Mol. Genet.* 1999; 8: 1237-1243.
69. Matsuhira N, Doi K, Fuse Y, Nagai K, Yamamoto K, Iwaki T, Kawashima T, Sawada A, Hibino H, Kubo T. Successful cochlear implantation in prelingual profound deafness resulting from the common 233delC mutation of the GJB2 gene in the Japanese. *Laryngoscope* 2002; 112: 255-261
70. Medlej-Hashim M, Mustapha M, Chouery et al. Non-syndromic recessive deafness in Jordan: mapping of a new locus to chromosome 9q34.3 and prevalence of DFNB1 mutations. *Eur. J. Hum. Genet.* 2002; 1: 391-394.
71. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 1988; 16: 1215.
72. Morell RJ, Kim HJ, Hood LJ, Goforth L, Friderici K, Fisher R, et al., Mutations in the connexin 26 gene (GJB2) among Ashkenazi Jews with non syndromic recessive deafness. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1500-1505.
73. Morton NE. Genetic Epidemiology of Hearing Impairment. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1991; 630: 16-31.
74. Mueller RF, Nehammer A, Middleton A, Housemann M, Taylor GR, Bitner-Glindzicz M, Van Camp G, Parker M, Young ID, Davis A, Newton VE, Lench NJ. Congenital non-syndromal hearing impairment due to connexin 26 gene mutations – molecular and audiological findings. *Int. J. Ped. Otorhinolaryngology.* 1999; 50: 3-13.
75. Murgia A, Ozran E, Polli R, Martella M, Vinanzi C, Leonardi E, et al., Cx26 deafness: mutation analysis and clinical variability. *J. Med. Genet.* 1999; 36: 829-832.

76. Mustapha M, Salem N, Delague V, Chouery E, Ghassibeh M, Rai. M, et al. Autosomal recessive non-syndromic hearing loss in the Lebanese population: prevalence of the 30delG mutation and report of two novel mutations in the connexin 26 (GJB2) gene. *J. Med. Genet.* 2001; 38: e36.
77. Najmabadi H, Cucci RA, Sahebjam S, et al. GJB2 mutations in Iranians with autosomal recessive non-syndromic sensorineural hearing loss. *Hum. Mutat.* 2002; 19: 572
78. Oliveira CA, Maciel-Guerra AT, Sartorato EL. Deafness resulting from mutations in the GJB2 (connexin 26) gene in Brazilian patients. *Clin. Genet.* 2002; 61:354-358.
79. Pampanos A, Neou P, Iliadis T, Apostolopoulos N, Voyiatzis N, Grigoriadou M, Katsixti L, Skevas A, Petersen MB. Pseudodominant inheritance of DFNB1 deafness due to the common 35delG mutation. *Clin. Genet.* 2000; 57: 232-234.
80. Park HJ, Hahn SH, Chum YM, Park K, Kim HN. Connexin 26 mutations associated with nonsyndromic hearing loss. *Laryngoscope* 2000; 110: 1535-1538.
81. Petit C. Genes responsible for human hereditary deafness: symphony of a thousand. *Nat. Genet.* 1996; 14: 385-391.
82. Practical Genetic Counseling-Deafness.
83. Prasad S, Cucci RA, Green GE, Smith RJH. Genetic testing for hereditary hearing loss: connexin 26 (GJB2) allele variants and two novel deafness-causing mutations (R32C and 645-648delTAGA). *Hum. Mutat.* 2000; 16: 502-508.
84. Rabionet R, Zelante L, Lopez-Bigas N, D' Agruma L, Melchionda S, Restagno G, et al., Molecular basis of childhood deafness resulting from mutations in the GJB2 (connexin 26) gene. *Hum. Genet.* 2000; 106: 272-273.
85. RamShankar M, Girirajan S, Dagan O, et al. Contribution of connexin 26 (GJB2) mutations and founder effect to non-syndromic hearing loss in India. *J. Med. Genet.* 2003; 40:e68
86. Resendes BL, Williamson R, Morton CC. At the speed of sound: gene discovery in the auditory system. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 69: 923-935.
87. Richard G, White TW, Smith LE, et al. Functional defects of Cx26 resulting from a heterozygous missense mutation in a family with dominant deaf-mutism and palmoplantar keratoderma. *Hum. Genet.* 1998; 103: 393-399.
88. Risek B, Guthrie S, Kumar N, Gilula NBJ. *Cell Biol.* 1990; 110: 269-282.

89. Roberts J. Hearing Status and Ear Examination: Findings among Adults United States, 1960-1962. National Center for Health Studies, Rockville, Report-Series II, 1968 No.32.
90. Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf SJ, Higuchi R, Horn GT, Mullis KB, Erlich HA. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science* 1985; 230: 487-491.
91. Salvinelli F, Casale M, Alemanno I, et al. Low prevalence of the deafness-associated 35delG mutation in the connexin-26 (GJB2) gene in a Sicilian population. *Clin. Genet.* 2003; 63: 541-542.
92. Scott DA, Kraft ML, Carmi R, Ramesh A, Elbedour K, Yairi Y, Srikumari Srisailapathy CR, Rosengren SS, Markham AF, Mueller RF, Lench NJ, Van Camp G, Smith RJH, Sheffield VC. Identification of mutations in the connexin 26 gene that cause autosomal recessive nonsyndromic hearing loss. *Hum. Mutat.* 1998; 11: 387-394.
93. Shahin H, Walsh T, Sobe T, et al. Genetics of congenital deafness in the Palestinian population: multiple connexin 26 alleles with shared origins in the Middle East. *Hum. Genet.* 2002; 110:284-289
94. Sigerist HE. A history of Medicine. Oxford Univ. Press, London and New York, 1949.
95. Simsek M, Al-Wardy N, Al-Khayat A, Shanmugakonar M, Al-Bulushi T, Al-Khabory M, et al, Absence of deafness-associated connexin-26 (GJB2) gene mutations in the Omani population. *Hum. Mutat.* 2001; 18: 545-546.
96. Sobe T, Vreudge S, Shahin H, Berlin M, Davis N, Kanaan M, et al. The prevalence and expression of inherited connexin 26 mutations associated with nonsyndromic hearing loss in the Israeli population. *Hum. Genet.* 2000; 106: 50-57.
97. Storm K, Wilcox S, Flothmann K, Van Camp G. Determination of the carrier frequency of the common GJB2 (connexin 26) 35delG mutation in the Belgian population using an easy and reliable screening method. *Hum. Mut.* 1999; 14: 263-266
98. Spoendlin H. The organization of the cochlear receptor. P 277 Karger, Basel 1966.
99. Sugata A, Fukushima K, Sugata K, et al. High-throughput screening for GJB2 mutations-its clinical application to genetic testing in prelingual deafness screening for GJB2 mutations. *Auris Nasus Larynx* 2002; 29: 231-239.
100. Tekin M, Akar N, Cin S, et al. Connexin 26 (GJB2) mutations in Turkish population: implications for the origin and high frequency of the 35delG mutation in Caucasians. *Hum. Genet.* 2001; 108: 385-389.

101. Tekin M, Arnos KS, Xia XJ, et al. W44C mutation in the connexin 26 gene associated with dominant non-syndromic deafness. *Clin. Genet.* 2001; 59: 269-273.
102. Tekin M, Duman T, Bogoclu G, et al. Spectrum of GJB2 mutations in Turkey comprises both Caucasian and Oriental variants: roles of parental consanguinity and assortative mating. *Hum. Mutat.* 2002; 21:552-553
103. Tzetis M, Kanavakis E, Antoniadis T et al. Characterization of more than 85% of cystic fibrosis alleles in the Greek population, including five novel mutations. *Hum. Genet.* 1997; 99: 121-125.
104. Uyguner O, Emiroglou M, Uzumcu A, et al. Frequencies of gap-and tight-junction mutations in Turkish families with autosomal-recessive non-syndromic hearing loss. *Clin. Genet.* 2003; 64: 65-69.
105. Uyguner O, Emiroglou M, Hafiz G, et al. Spectrum of connexin 26 gene (GJB2) mutations in Turkish families with inherited non-syndromic deafness and determination of the GJB2 35delG mutation carrier frequency in Turkish population. *Eur. J. Hum. Genet.* 2001; 9 S1 283.
106. Van Laer L, Coucke P, Mueller RF, Caethoven G, Flothmann K, Prasad SD, Chamberlin GP, Houseman M, Taylor GR, Van de Heyning CM, Franssen E, Rowland J, Cucci RA, Smith RJH, Van Camp G. A common founder for the 35delG GJB2 gene mutation in connexin 26 hearing impairment. *J. Med. Genet.* 2001; 38: 515-518.
107. Wang Y-C, Kung C-Y, Su M-C, et al. Mutations of Cx26 gene (GJB2) for prelingual deafness in Taiwan. *Eur. J. Hum. Genet.* 2002; 10:495-498.
108. Wen V.I.H.T.N.C.S: The yellow Emperor's classic of Internal Medicine (New.ed.) Univ. Of California Press, Berkely and Los Angeles, 1966.
109. Wever EG. Theory of Hearing. New York, John Wiley and Sons, 1949.
110. Wilcox SA, Saunders K, Osborn AH, Arnold A, Wunderlich J, Kelly T, et al. High frequency hearing loss correlated with mutations in the GJB2 gene. *Hum. Genet.* 2000; 106: 399-405.
111. Winterhager E, Stutenkemper R, Traub O, Beyer E, Willcke K. *Eur. J. Cell. Biol.* 1991; 55: 133-142.
112. Wiszniewski W, Sobieszczanska-Radoszewska L, Nowakowska-Szyrwinska E, Obersztyn E, Bal J. High frequency of GJB2 gene mutations in Polish patients with prelingual nonsyndromic deafness. *Genet. Test* 2001; 5: 147-148.
113. Zelante L, Gasparini P, Estivill X, Melchionda S, D' Agruma L, Govea N et al. Connexin 26 mutations associated with the most common form of non-

syndromic neurosensory autosomal recessive deafness (DFNB1) in Mediterraneans. Hum. Mol. Genet. 1997; 6: 1605-1609.

114. Zoll B, Petersen L, Lange K, et al. Evaluation of Cx26/GJB2 in German hearing impaired persons: mutation spectrum and detection of disequilibrium between M34T (c.101T>C) and -493del10. Hum. Mutat. 2002; 20: 98
115. Αδαμόπουλος Γ. Ωτορινολαρυγγολογία και Χειρουργική Κεφαλής και Τραχήλου. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης. Αθήνα 2001.
116. Γκαράνη-Παπαδάτου Τ. Κώφωση: η ηθική διάσταση των σύγχρονων τρόπων αντιμετώπισής της. Γενετική του Ανθρώπου, 2000;2:
117. Δάβαρης Π. Ειδική Παθολογική Ανατομική. Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης. Αθήνα 1994.
118. Ηλιάδης Θ. Διαταραχές επικοινωνίας στα παιδιά και στους ενήλικες. Θεσσαλονίκη 2002.
119. Μαραγκουδάκης Π. Βαρηκοΐα . Γενετική του ανθρώπου. 2000; 2: 16-22.
120. Παπαφράγκος Κ, Ακοολογία. Επιστημονικές εκδόσεις Γ. Παρισιάνος. Αθήνα 1996.
121. Σκεύας Α. Επίτομη ΩτοΡινοΛαρυγγολογία, Γ έκδοση, 2002.

Αθήνα
1996

