



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Β' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΩΤΟΡΙΝΟΛΑΡΥΓΓΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ <<ΑΤΤΙΚΟΝ>>

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ
ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΒΑΡΗΚΟΪΑΣ ΣΕ ΝΕΟΓΝΑ ΤΗΣ ΜΟΝΑΔΑΣ
ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΝΗΣΩΤΑΚΗΣ

ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ ΩΤΟΡΙΝΟΛΑΡΥΓΓΟΛΟΓΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2016

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Νικολόπουλος Θωμάς, Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας, Επιβλέπων

Τζαγκαρουλάκης Αντώνιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας

Μαραγκουδάκης Παύλος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Φερεκύδης Ελευθέριος, Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας

Κανδηλώρος Δημήτριος, Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας

Τζαγκαρουλάκης Αντώνιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας

Γιωτάκης Ιωάννης, Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας

Νικολόπουλος Θωμάς, Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας

Μαραγκουδάκης Παύλος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας

Δελίδης Αλέξανδρος, Λέκτορας Ωτορινολαρυγγολογίας

Ημερομηνία αιτήσεως υποψηφίου: 8/4/2009

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Επιτροπής: 4/11/2009

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 25/6/2012

Ημερομηνία καταθέσεως διατριβής: 11/7/2016

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Επώνυμο: Νησωτάκης
Όνομα: Εμμανουήλ
Πατρώνυμο: Στυλιανός
Ημερ. Γέννησης: 15/10/1979
Τόπος Γέννησης: Χανιά Κρήτης
Τόπος Διαμονής: Αγία Παρασκευή
Διεύθυνση: Παπαρηγοπούλου 8
Τηλέφωνο: 2117005659
E-mail: nisotakis@hotmail.com

ΣΠΟΥΔΕΣ

1994-1997: 3^ο Γενικό Λύκειο Χανίων, Βαθμός Απολυτηρίου: 19 ⁷/₁₁

1998-2004: Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης, Βαθμός πτυχίου: <<Λίαν Καλώς>>

ΠΡΟΫΠΗΡΕΣΙΑ

01/2014: Απόκτηση Τίτλου Ειδικότητας Ωτορινολαρυγγολογίας

4/2011-10/2013: Ειδικευόμενος ιατρός ΩΡΛ στην Α΄ Πανεπιστημιακή Κλινική του ΓΝΑ «Ιπποκράτειο»

2/2008-11/2009: Ειδικευόμενος ιατρός ΩΡΛ στο Νοσοκομείο Παίδων Πεντέλης

6/2006-3/2007: Ειδικευόμενος ιατρός Γενικής Χειρουργικής στο Γενικό Νοσοκομείο Χανίων

11/2005-6/2006: Υπηρεσία Υπαίθρου στο Π.Ι. Μεσκλών, Κ.Υ. Κανδάνου, Νομός Χανίων

8/2005-11/2005: Τρίμηνη ειδικότητα στο Γ.Ν. Χανίων

Ὁρκος του Ιπποκράτη

Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγείαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἱστορας ποιεύμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν ὄρκον τόνδε καὶ συγγραφὴν τήνδε.

Ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ αὐτοῦ ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξῃν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ συγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοις τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί.

Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξειν.

Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑψηγήσομαι συμβουλίην τοιήνδε. Ὅμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἀγνῶς δὲ καὶ ὁσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμήν.

Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε.

Ἐς οἰκίας δὲ ὁκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίης, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρῶν, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων.

Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἦ ἴδω, ἦ ἀκούσω, ἦ καὶ ἄνευ θεραπηίης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρρήτα ἡγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα.

Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ συγχέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιорκοῦντι, τάναντία τουτέων.

Στους γονείς μου

για την αγάπη τους...

Στην σύζυγό μου

για την υπομονή της...

Στον γιο μου

για το χαμόγελό του...

...με ευγνωμοσύνη

*“Not seeing separates us from things,
Not hearing from our fellow man”*

Immanuel Kant

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Δεν χωρά αμφιβολία ότι η ανάπτυξη και εξέλιξη της λεκτικής επικοινωνίας έδωσε σημαντική ώθηση στην πρόοδο του ανθρώπινου πολιτισμού. Η ανταλλαγή ιδεών και η έκφραση συναισθημάτων είναι συνυφασμένες με την κοινωνική φύση του ανθρώπου. Η ανάπτυξη, όμως, ικανοποιητικής ομιλίας στηρίζεται απόλυτα στην αίσθηση της ακοής. Η πρώιμη παιδική ηλικία είναι το κρίσιμο χρονικό διάστημα κατά το οποίο τα λεκτικά ερεθίσματα δημιουργούν τις βάσεις και τα πρότυπα πάνω στα οποία θα στηριχτεί η μετέπειτα γλωσσική εξέλιξη του παιδιού. Η παρατήρηση αυτή καθιστά την αναγνώριση και αντιμετώπιση της προγλωσσικής απώλειας ακοής υψίστης σημασίας στην προσπάθεια για τη δημιουργία επαρκούς λεκτικού κώδικα και κατά προέκταση για την ομαλή ψυχοκοινωνική ανάπτυξη του βαρήκοου παιδιού.

Πάνω στις αρχές αυτές βασίζονται τα προγράμματα καθολικού ελέγχου νεογνικής ακοής που στοχεύουν στην έγκαιρη διάγνωση και εξατομικευμένη θεραπευτική παρέμβαση, μέχρι την ηλικία των 6 μηνών, σε περιπτώσεις παιδιών με ακουστικό έλλειμμα. Κύριοι πυλώνες των προγραμμάτων αυτών είναι οι ηλεκτροφυσιολογικές εξετάσεις των ωτοακουστικών εκπομπών και των αυτοματοποιημένων προκλητών δυναμικών του εγκεφαλικού στελέχους. Καθώς πολλοί παράγοντες, τόσο γενετικοί όσο και περιβαλλοντικοί, φαίνεται να σχετίζονται με την εμφάνιση της συγγενούς απώλειας ακοής, τα νεογνά διαχωρίζονται σε χαμηλού και υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη βαρηκοΐας, με βάση την κλινική τους εξέταση και το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό τους. Ο διαχωρισμός αυτός επεκτείνεται και στα πρωτόκολλα ελέγχου της ακοής, με τις ωτοακουστικές εκπομπές να θεωρούνται επαρκείς για αρχική προληπτική εξέταση των χαμηλού κινδύνου νεογνών, ενώ για τα υψηλού κινδύνου προτείνεται ο συνδυασμός ωτοακουστικών εκπομπών και αυτοματοποιημένων προκλητών δυναμικών.

Είναι σαφές ότι, ο εντοπισμός των παραγόντων κινδύνου συμβάλλει στον καθορισμό του ορθού διαγνωστικού και θεραπευτικού σχεδιασμού και στην ανίχνευση περιπτώσεων μόνιμης νευροαισθητήριας βαρηκοΐας αλλά και ακουστικής νευροπάθειας που διαφορετικά θα διέλαθαν της προσοχής μας. Ωστόσο, τόσο η ταυτοποίηση των παραγόντων κινδύνου όσο και ο προσδιορισμός της συμμετοχής τους σε περιστατικά

συγγενούς βαρηκοΐας δεν είναι πάντα εύκολος. Διεθνώς συντελείται διαρκής επιστημονική έρευνα για την πληρέστερη κατανόηση της συγγενούς βαρηκοΐας και της πολυπαραγοντικής αιτιολογίας της, γεγονός που οδηγεί σε συχνή αναθεώρηση των οδηγιών για τον έλεγχο και την ταξινόμηση των νεογνών με βάση την αυξημένη ή μη πιθανότητα εμφάνισης απώλειας ακοής.

Στο παραπάνω πλαίσιο εντάσσεται η παρούσα μελέτη, η οποία αφορά νεογνά υψηλού κινδύνου που νοσηλεύτηκαν σε Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας. Η διερεύνηση εστιάζεται στην ανίχνευση και στην μελέτη της επίπτωσης των διαφόρων παραγόντων κινδύνου, καθώς και στον καθορισμό της συσχέτισής τους με παθολογικά ευρήματα κατά τον έλεγχο ακοής, που υποδεικνύουν πιθανή απώλεια ακουστικής ικανότητας. Επίσης, εξετάζεται η συχνότητα εμφάνισης νευροαισθητήριας βαρηκοΐας και ακουστικής νευροπάθειας, η αποτελεσματικότητα των διαγνωστικών δοκιμασιών αλλά και η εν γένει αποδοτικότητα του προγράμματος νεογνικού ελέγχου ακοής του νοσοκομείου μας όσον αφορά την παρακολούθηση των νεογνών και την ολοκλήρωση του ελέγχου.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ο Καθηγητής κύριος Νικολόπουλος Θωμάς υπήρξε ο εμπνευστής και μέντοράς μου σε όλη τη διάρκεια της διεξαγωγής της μελέτης και της συγγραφής της διατριβής αυτής. Η καθοδήγησή του ήταν ανεκτίμητο εφόδιο στην πορεία μου και οι συμβουλές του θα με συνοδεύουν πάντα. Για τον σεβασμό και το ενδιαφέρον με το οποίο αντιμετώπισε εμένα προσωπικά και την προσπάθειά μου αισθάνομαι βαθύτατα ευγνώμων και του οφείλω θερμές και ειλικρινείς ευχαριστίες.

Σημαντικός αρωγός και συμπαραστάτης μου υπήρξε ο Αναπληρωτής Καθηγητής κύριος Μαραγκουδάκης Πάυλος, ο οποίος με σαφήνεια κι επιστημονικότητα συνεισέφερε ουσιαστικά στην διεξαγωγή και επιτυχή ολοκλήρωση της μελέτης αυτής. Θέλω να εκφράσω τις ευχαριστίες μου και την εκτίμησή μου στο πρόσωπό του για τη βοήθεια που αφειδώς μου προσέφερε.

Αισθάνομαι μεγάλη ηθική υποχρέωση να ευχαριστήσω τον Αναπληρωτή Καθηγητή κύριο Τζαγκαρουλάκη Αντώνιο για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε από τα πρώτα βήματά μου στην εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής. Η ανθρώπινη προσέγγισή του και οι εύστοχες παρατηρήσεις του είναι μόνο μερικά από τα στοιχεία για τα οποία τον εκτιμώ και τον σέβομαι βαθύτατα.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω όλο το προσωπικό της Β' Πανεπιστημιακής ΩΡΛ κλινικής και της Μονάδας Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών και ιδιαιτέρως την κυρία Βελαώρα Ελένη, για την τυπικότητα και την συναδελφικότητά τους. Η συνεργασία μαζί τους ήταν μεγάλη μου τιμή και ευχαρίστηση.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....3

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εμβρυολογία του Ωτός.....8

1.1 Έξω Ους.....8

1.2 Μέσο Ους.....10

1.3 Έσω Ους.....11

2.Βασική Ανατομική του Ωτός.....14

2.1 Έξω Ους.....14

2.2 Μέσο Ους.....17

2.3 Έσω Ους.....19

2.3.1 Ο Οστέινος Λαβύρινθος.....19

2.3.2 Ο Υμενώδης Λαβύρινθος.....21

3. Φυσιολογία της Ακουστικής οδού..... 28

3.1 Ο Ήχος..... 28

3.2 Σύλληψη και Μετάδοση Ηχητικού Κύματος..... 29

3.3 Το «Ταξιδεύον» Κύμα.....31

3.4 Δημιουργία Νευρικής Ώσης. Μηχανοηλεκτρική Μετατροπή.....33

3.5 Κεντρική Μετάδοση και Επεξεργασία Σήματος..... 36

4. Η Αίσθηση της Ακοής..... 39

4.1 Η Νεογνική Ακοή και η σημασία της.....39

4.2 Ταξινόμηση Απώλειας Ακοής..... 42

4.3 Συγγενής – Νεογνική Βαρηκοΐα..... 44

4.4 Καθολικός Νεογνικός Έλεγχος Ακοής (KNEA).....46

4.5 Ακουστική Νευροπάθεια.....50

5. Παράγοντες Κινδύνου.....	57
5.1 Γενετικοί Παράγοντες.....	57
5.1.1 Μη – συνδρομική Βαρηκοΐα.....	58
5.1.2 Συνδρομική Βαρηκοΐα.....	61
5.2 Περιβαλλοντικοί Παράγοντες.....	66
5.2.1 Προγεννητικοί Παράγοντες.....	67
5.2.2 Περιγεννητικοί Παράγοντες.....	69
6. Μέθοδοι Νεογνικού screening Ακοής.....	74
6.1 Ωτοακουστικές Εκπομπές.....	74
6.2 Ακουστικά Προκλητά Δυναμικά.....	79

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή.....	84
2. Ασθενείς – Μέθοδος.....	87
3. Αποτελέσματα.....	92
4. Συζήτηση.....	100
5. Συμπεράσματα.....	118
6. Βιβλιογραφία.....	120

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή

Η συγγενής βαρηκοΐα είναι ίσως η πιο συχνή αισθητηριακή βλάβη της νεογνικής ηλικίας. Τα νοσηλευόμενα στη MENN νεογνά θεωρείται ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση είτε νευροαισθητήριας βαρηκοΐας είτε ακουστικής νευροπάθειας. Η σοβαρότητα της απώλειας ακοής κατά τη διάρκεια της πρώιμης κρίσιμης περιόδου ανάπτυξης του λόγου καθορίζει την απόκτηση επαρκούς γλωσσικής ικανότητας γι' αυτό και είναι σημαντική η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση κάθε υποκείμενης ακουστικής διαταραχής.

Στη μελέτη αυτή εστιάζουμε στην παρουσία ακοολογικών παραγόντων κινδύνου και προσπαθούμε να διευκρινίσουμε την συσχέτισή τους με την εμφάνιση συγγενούς βαρηκοΐας, συμπεριλαμβανομένης και της ακουστικής νευροπάθειας, στον πληθυσμό των νεογνών της MENN του νοσοκομείου μας.

Ασθενείς και Μέθοδος

Στην παρούσα προοπτική μελέτη κοόρτης μελετήθηκαν 453 νεογνά τα οποία εισήχθησαν στη MENN για περισσότερο από 24 ώρες μεταξύ 2012 και 2016 και εμφάνιζαν έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου. Όλα τα νεογνά υποβλήθηκαν σε ακοολογικό έλεγχο με χρήση αυτοματοποιημένων προκλητών δυναμικών του εγκεφαλικού στελέχους (automated Auditory Brainstem Responses – aABRs) σε συνδυασμό με παροδικά προκλητές ωτοακουστικές εκπομπές (Transiently Evoked OtoAcoustic Emissions – TEOAEs) τουλάχιστον 48 ώρες μετά τη γέννησή τους. Τα νεογνά που απέτυχαν στην αρχική εξέταση επανεξετάζονταν πριν τον πρώτο μήνα ζωής κι επί αποτυχίας παραπέμπονταν στο ιατρείο παιδικής βαρηκοΐας για πλήρη ακοολογικό έλεγχο.

Αποτελέσματα

Από τον συνολικό αριθμό των 453 νεογνών 71 απέτυχαν στον αρχικό ακοολογικό έλεγχο. Μόνο 49 προσήλθαν για επανεξέταση και τελικά 8 νεογνά (1.8%) απέτυχαν τόσο στα a-ABRs όσο και στις ΤΕΟΑΕς και διαγνώσθηκαν με πιθανή νευροαισθητήρια βαρηκοΐα, ενώ σε επίσης 8 νεογνά (1.8%) οι ΤΕΟΑΕς εκλύθηκαν φυσιολογικά αλλά απέτυχαν στα a-ABRs οπότε διαγνώσθηκαν με πιθανή ακουστική νευροπάθεια. Από τους 13 ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου που ελέγχθηκαν η ωτοτοξικότητα των χορηγούμενων φαρμάκων, η μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, το χαμηλό βάρος γέννησης και η υπερχολερυθριναιμία ήταν οι πιο συχνά εμφανιζόμενοι. Η πλειοψηφία των νεογνών (48%) εμφάνιζε ταυτόχρονα δύο παράγοντες κινδύνου. Το χαμηλό βάρος γέννησης βρέθηκε να συσχετίζεται με την εμφάνιση πιθανής νευροαισθητήριας βαρηκοΐας ($p=0.002$), ενώ οι κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες και οι λοιμώξεις της ομάδας TORCH παρουσίασαν στατιστικά σημαντική συμμετοχή ($p=0.03$ και $p=0.05$ αντίστοιχα) στην ανάπτυξη πιθανής απώλειας ακοής συμπεριλαμβανομένης και της ακουστικής νευροπάθειας.

Συμπεράσματα

Τα προκλητά δυναμικά του εγκεφαλικού στελέχους (ABRs) και οι ωτοακουστικές εκπομπές (ΟΑΕς) αποτελούν τους θεμέλιους λίθους του καθολικού νεογνικού ελέγχου ακοής στη ΜΕΝΝ καθώς σημαντικός αριθμός παιδιών μπορεί να πάσχει από ακουστική νευροπάθεια. Η συνεχής επανεξέταση των παραγόντων κινδύνου και της συμβολής τους στην εμφάνιση βαρηκοΐας κρίνεται απαραίτητη καθώς αυτοί μεταβάλλονται. Απαιτείται ένα αποδοτικό σύστημα γραμματειακής υποστήριξης προκειμένου να ελαττωθεί το ποσοστό των νεογνών που δεν προσέρχονται για επανεξέταση.

ABSTRACT

Background

Congenital hearing impairment is proved to be one of the most frequently occurring sensory birth defects. NICU graduates are considered to be of higher risk for hearing impairment, either auditory neuropathy or hearing loss. The severity of hearing impairment during the early life critical periods of speech development determines the acquisition of fluent lingual ability thus it is crucial that any underlying hearing disorder is diagnosed and treated as early as possible.

In this study, we focus on the presence of audiological risk factors and try to clarify their correlation to the development of congenital hearing loss, including ANSD, in the population of newborns hospitalized in the NICU of our tertiary hospital.

Materials and Methods

In the present prospective cohort study, 453 neonates admitted to the NICU, between 2012 and 2016, for more than 24 hours with one or multiple risk factors were analyzed. All newborns were subjected to hearing screening test at least 48 hours after birth, by the use of automated ABRs (a-ABRs) in combination with Transiently Evoked Otoacoustic Emissions (TEOAEs). Newborns who failed the initial test were re-examined before their first month of age and if they still did not manage to pass the screening, they were referred to the audiology department for full hearing evaluation.

Results

Out of 453 neonates, 71 failed the initial hearing evaluation. Only 49 of them presented in the re-examination, resulting eventually in 8 neonates (1.8%) failing both a-ABRs and TEOAEs and being diagnosed with possible sensorineural hearing

loss (HL), while 8 neonates (1.8%) passed TEOAEs but failed a-ABRs and were diagnosed with possible auditory neuropathy spectrum disease (ANSD). Ototoxic medication, prematurity, assisted ventilation, low birth weight and hyperbilirubinemia were the most frequently appeared of the 13 individual risk factors investigated. The majority of newborns (48%) presented with two risk factors. Low birth weight was proved to be of statistical significance regarding possible HL ($p=0.002$) while craniofacial deformities and TORCH infections depicted statistically significant attribution ($p=0.03$ και $p=0.05$ respectively) to the occurrence of possible hearing impairment, either HL or ANSD.

Conclusions

ABRs and OAEs remain the cornerstones of any universal hearing screening program in neonatal intensive care units as a significant number of children may have auditory neuropathy. Constant re-evaluation of risk factors and their relation to the development of hearing impairment is needed as they change through time. An efficient secretariat system is needed to reduce the number of lost to follow-up neonates.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εμβρυολογία του Ωτός

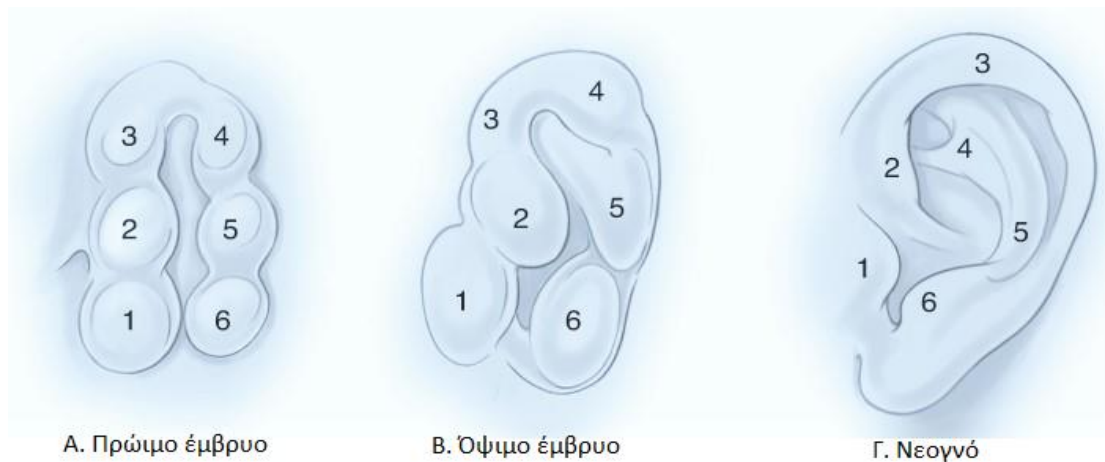
Η διαδικασία της εμβρυογένεσης του ωτός είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη και ξεκινά την 3^η εβδομάδα κύησης με τη δημιουργία στον αρχέγονο εμβρυικό δίσκο, 6 κυλινδρικών παχύνσεων, των βραγχιακών τόξων. Κάθε βραγχιακό τόξο αποτελείται από ένα πυρήνα μεσοδέρματος ο οποίος εξωτερικά καλύπτεται από εξώδερμα και εσωτερικά από ενδόδερμα. Το κεντρικό μεσόδερμα κάθε τόξου παράγει έναν κυλινδρικό χόνδρο ενώ το πλάγιο μεσόδερμα παράγει μυ και ενδοθήλιο. Τα διαδοχικά βραγχιακά τόξα χωρίζονται προς τα έξω από τις βραγχιακές αύλακες (branchial grooves) που είναι εξωδερμικής συστάσεως και προς τα έσω από τους φαρυγγικούς θύλακες (pharyngeal pouches) ενδοδερμικής συστάσεως.

Το έξω και το μέσο ους προέρχονται από το 1^ο και 2^ο βραγχιακό τόξο, ενώ το έσω ους θα δημιουργηθεί ανεξάρτητα από μια πάχυνση εξωδέρματος, την ωτική καταβολή (auditory placode). Η εμβρυογένεση του ωτός ολοκληρώνεται την 35^η εβδομάδα αλλά ορισμένα ανατομικά στοιχεία συνεχίζουν να αναπτύσσονται ακόμα και μέχρι την ενηλικίωση.

1.1 Έξω Ους

Πτερύγιο

Από το μεσόδερμα του 1^{ου} και 2^{ου} βραγχιακού τόξου, κατά την 6^η εμβρυική εβδομάδα, θα σχηματιστούν 6 παχύνσεις, τα λοφίδια του His. Από κάθε λοφίδιο θα προκύψει κι ένα διαφορετικό μέρος του ωτικού πτερυγίου έτσι από το πρώτο θα σχηματιστεί ο τράγος, από το δεύτερο και το τρίτο η έλικα, από το τέταρτο τα σκέλη της ανθέλικας, από το πέμπτο ο αντίτραγος και τέλος από το έκτο το λοβίο του ωτός. Το εξώδερμα της πρώτης βραγχιακής αύλακας θα σχηματίσει την κόγχη. Από την 12^η έως και την 20^η εβδομάδα θα γίνει η συνένωση όλων των ανατομικών δομών και το πτερύγιο θα αποκτήσει την τελική του μορφή (Εικόνα 1.1) ⁽¹⁾.



Εικόνα 1.1. Σταδιακός σχηματισμός του ωτικού πτερυγίου από την συνένωση των έξι λοφιδίων του His

Έξω Ακουστικός Πόρος

Κατά την 4^η εβδομάδα κύησης το εξώδερμα της 1^{ης} βραγχιακής αύλακας καταδύεται στο υποκείμενο μεσόδερμα σχηματίζοντας ένα κυλινδρικό στερεό πέταλο το οποίο περί την 9^η εβδομάδα προσεγγίζει το ενδόδερμα και καλείται αποφρακτική μάζα. Η αποφρακτική μάζα αρχικά καταλαμβάνει όλο το εύρος της εμβάθυνσης του εξωδέρματος αλλά από την 21^η εβδομάδα αρχίζει να εκφυλίζεται κεντρικά δημιουργώντας αυλό. Τελικά, την 28^η εβδομάδα ολοκληρώνεται ο σχηματισμός του έξω ακουστικού πόρου, στον οποίο αναπτύσσονται τριχοθυλάκια και κυψελιδοποιοί αδένες. Στον εμβρυικό έξω ακουστικό πόρο τα μόνα οστέινα σημεία βρίσκονται γύρω από τον τυμπανικό δακτύλιο. Τα πρώτα δύο χρόνια της ζωής ολοκληρώνεται η οστεοποίηση του πόρου ενώ το μέγεθός του αυξάνει μέχρι την ηλικία των 9 ετών.

Τυμπανικός Υμένας

Στο σημείο που η εξωδερμικής σύστασης αποφρακτική μάζα συναντά το ενδόδερμα του 1^{ου} φαρυγγικού θυλάκου κατά την 9^η εβδομάδα, θα σχηματιστεί ο τυμπανικός υμένας. Έτσι, η εξωτερική στιβάδα της τυμπανικής μεμβράνης θα προέλθει από

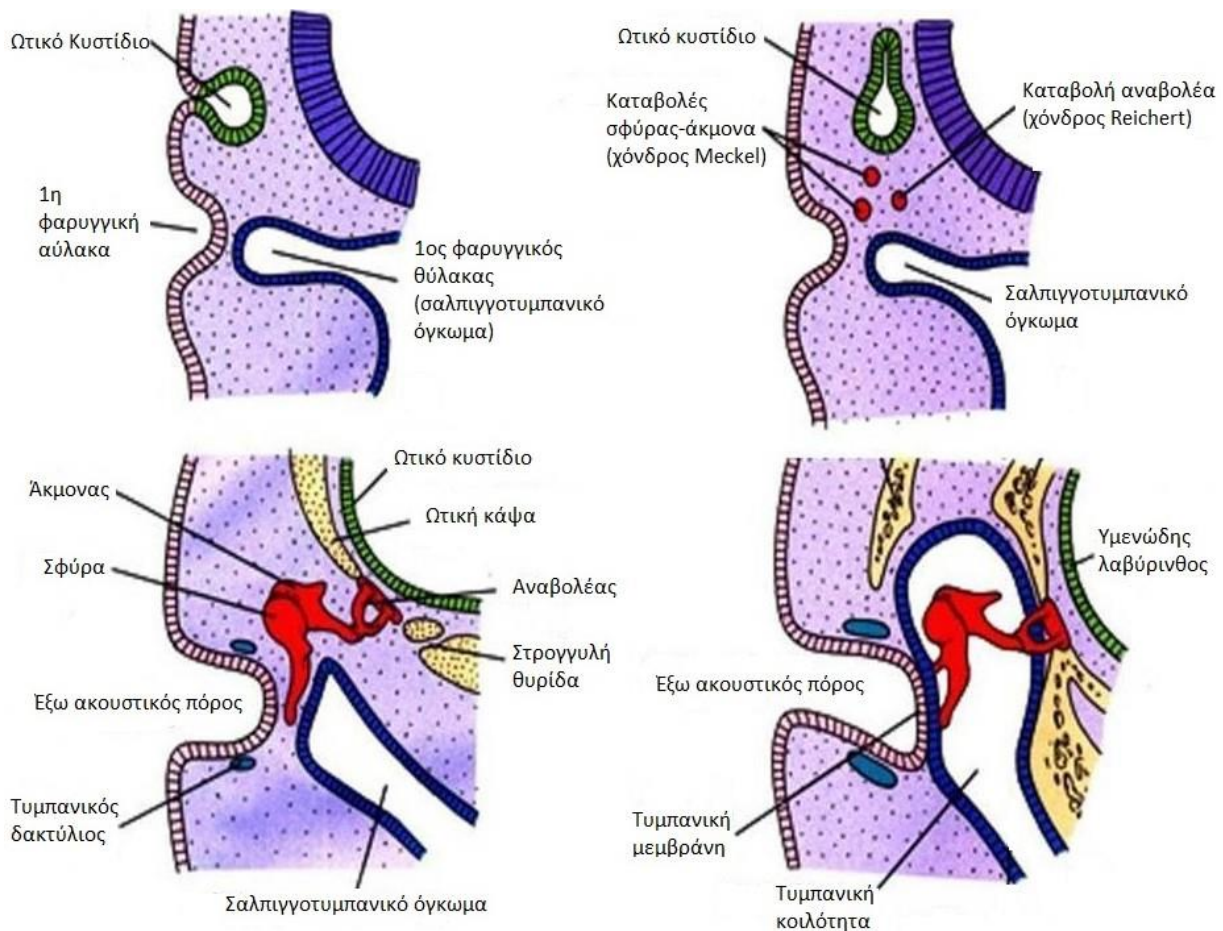
εξώδερμα, η εσωτερική βλεννογόνια στιβάδα από ενδόδερμα, ενώ η ενδιάμεση ινώδης από το μεσέγγυμα. Κατά τη γέννηση ο τυμπανικός υμένας είναι λοξός, σχεδόν οριζόντιος. Σταδιακά και λόγω της αύξησης των διαστάσεων του έξω ακουστικού πόρου παίρνει μια πιο κάθετη θέση ενώ οι διαστάσεις του δε μεταβάλλονται ιδιαίτερα και παραμένουν περίπου ίδιες με του ενήλικα.

1.2 Μέσο Ους

Κατά την 3^η εμβρυική εβδομάδα, τα ραχιαία κολπώματα του 1^{ου} και 2^{ου} φαρυγγικού θύλακα διευρύνονται και συνενώνονται, δημιουργώντας το σαλπινγοτυμπανικό κόλπωμα (tybotympanic recess) το οποίο, για τις επόμενες 3 εβδομάδες, μεγεθύνεται περιβάλλοντας το παρακείμενο μεσέγγυμα και δημιουργώντας μια εκτεταμένη κοιλότητα. Την 7^η εβδομάδα κύησης η κοιλότητα αυτή στενεύει στη μεσότητά της υπό την πίεση του 2^{ου} βραγχιακού τόξου. Από το έξω τμήμα της θα προκύψει η τυμπανική κοιλότητα και το μαστοειδές άντρο ενώ από το έσω τμήμα θα σχηματιστεί η ευσταχιανή σάλπιγγα.

Ο χόνδρος του πρώτου βραγχιακού τόξου καλείται χόνδρος του Meckel ενώ του δεύτερου, χόνδρος του Reichert. Τα ακουστικά οστάρια θα σχηματιστούν από τα εγγύς άκρα των χόνδρων αυτών κατά την 4^η με 6^η εβδομάδα. Η κεφαλή της σφύρας, το σώμα και η βραχεία απόφυση του άκμονα θα προέλθουν από τον χόνδρο του Meckel. Η λαβή της σφύρας, η μακριά απόφυση του άκμονα καθώς και η κεφαλή, τα σκέλη και η τυμπανική επιφάνεια της πλάκας του αναβολέα, ο οποίος θα πάρει το τελικό του σχήμα την 10^η εβδομάδα, θα σχηματιστούν από τον χόνδρο του Reichert (Εικόνα 1.2) ⁽¹⁾.

Από την 12^η εβδομάδα ξεκινά ο σχηματισμός της τυμπανικής κοιλότητας με απορρόφηση του μεσεγγύματος και ολοκληρώνεται περί την 30^η. Κατά τον επόμενο εμβρυικό μήνα θα αναπτυχθούν το επιτυμπάνιο και το μαστοειδές άντρο, ενώ η πλήρης πνευμάτωση του τελευταίου καθυστερεί μέχρι το πρώτο έτος ζωής.



Εικόνα 1.2. Εμβρυογένεση μέσου ωτός

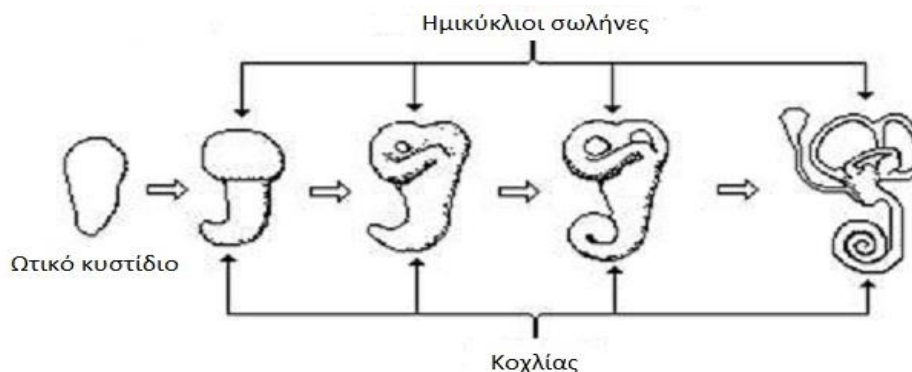
1.3 Έσω Ους

Η δημιουργία του έσω ωτός ξεκινά την 22^η ημέρα της εμβρυικής ζωής από μία πάχυνση του επιφανειακού εξωδέρματος στο έμβρυο των 4mm. Η πάχυνση αυτή καλείται ωτική καταβολή (auditory placode) και σταδιακά μετατοπίζεται προς το 2^ο βραγχιακό τόξο για να εμφανίσει την 4^η εβδομάδα μία κεντρική κοίλανση, το ωτικό εντύπωμα (auditory pit), που θα διευρυνθεί και θα εξελιχθεί στην αρχέγονη καταβολή του μεμβρανώδους λαβυρίνθου, το ωτικό κυστίδιο ή ωτοκύστη (otic vesicle ή otocyst). Το μεσέγχυμα που περιβάλλει το ωτικό κυστίδιο θα δημιουργήσει την ωτική κάψα (otic capsule) η οποία αποτελεί την χόνδρινη καταβολή του οστέινου λαβυρίνθου.

Την ίδια χρονική περίοδο από μια ομάδα κυττάρων της νευρικής ακρολοφίας δημιουργείται το ακουστικοπροσωπικό γάγγλιο, το οποίο θα αποτελέσει την κοινή εμβρυολογική καταβολή του γονάτιου γαγγλίου του προσωπικού, του σπειροειδούς

γαγγλίου του κοχλίου και του αιθουσαίου γαγγλίου του Scarpa. Ακριβώς με την συμπλήρωση του πρώτου εμβρυικού μήνα συντελείται η διαφοροποίηση του ωτικού κυστιδίου σε ραχιαίο τμήμα που θα σχηματίσει τον ενδολεμφικό πόρο και σάκο, σε κεντρικό τμήμα από το οποίο θα δημιουργηθεί το ωοειδές κυστίδιο και οι ημικύκλιοι σωλήνες και σε κοιλιακό τμήμα που θα σχηματίσει το σφαιρικό κυστίδιο, τον κοχλιακό πόρο και τον συνδετικό πόρο ⁽¹⁾.

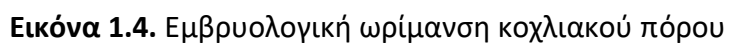
Κατά την 6^η εμβρυική εβδομάδα εμφανίζονται στην επιφάνεια του ωτικού κυστιδίου 3 επίπεδα κολπώματα κάθετα μεταξύ τους ανά ζεύγη. Τα κεντρικά τους τμήματα σταδιακά εξαφανίζονται ενώ τα περιφερικά θα εξελιχθούν στους ημικύκλιους σωλήνες. Την ίδια χρονική περίοδο ξεκινά και η δημιουργία του κοχλιακού πόρου ο οποίος εμφανίζεται αρχικά ως εκκόλπωμα στον κάτω πόλο του ωτικού κυστιδίου και σταδιακά αναπτύσσεται διαγράφοντας μια σπείρα 2 και $\frac{3}{4}$ στροφών σχηματίζοντας τον κοχλία κατά το τέλος του 3^{ου} εμβρυικού μήνα (Εικόνα 1.3).



Εικόνα 1.3. Εμβρυογένεση έσω ωτός

Το πολύπλοκο όργανο του Corti ξεκινά να δημιουργείται την 11^η εβδομάδα από εξωδερματικά κύτταρα του οπισθίου τοιχώματος του ωτικού κυστιδίου στην περιοχή όπου οι κοχλιακές νευρικές ίνες θα εισέλθουν στον κοχλιακό πόρο. Δύο σειρές κυλινδρικών κυττάρων διατρέχουν ολόκληρο τον κοχλιακό πόρο και διαφοροποιούνται από τη βάση προς την κορυφή δημιουργώντας τον καλυπτήριο υμένα, το σπειροειδές γάγγλιο και το όργανο του Corti. Το τελευταίο ήδη από την 26^η εβδομάδα είναι πλήρως ανεπτυγμένο κι έχουν σχηματιστεί όλα τα ανατομικά

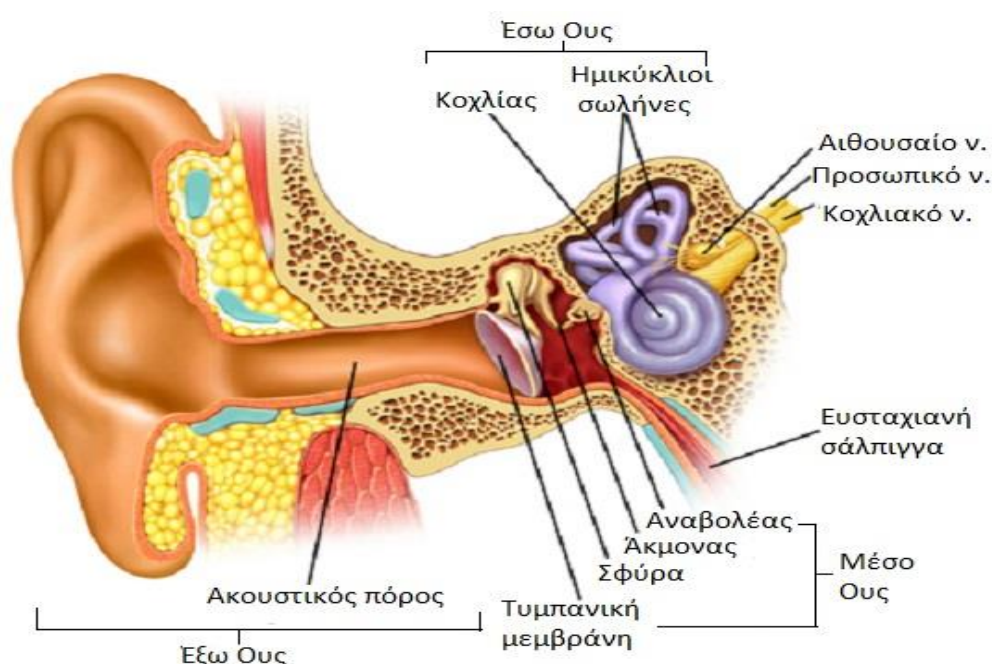
Στην πορεία της εμβρυολογικής ωρίμανσης, ο κοχλιακός πόρος από στρογγυλός γίνεται τριγωνικός με πρόσθιο, οπίσθιο και έξω τοίχωμα. Το πρόσθιο τοίχωμα ενώνεται με το αντίστοιχο της κλίμακας της αίθουσας σχηματίζοντας τον υμένα του Reissner ενώ το οπίσθιο τοίχωμα θα συγχωνευτεί με το αντίστοιχο τοίχωμα της κλίμακας του τυμπάνου και θα σχηματίσει τον βασικό υμένα. Από το μεσέγχυμα που καλύπτει τον κοχλιακό πόρο θα προκύψει ένα χόνδρινο περίβλημα που προοδευτικά θα σχηματίσει τους περιλεμφικούς χώρους της τυμπανικής και αιθουσαίας κλίμακας. Τελικά, κατά την 16^η βδομάδα, ο μεμβρανώδης λαβύρινθος είναι πλήρως σχηματισμένος ενώ αρχίζει και η οστεοποίηση της λαβυρινθικής κάψας (Εικόνα 1.4).



13

2. Βασική Ανατομική του Ωτός

Το αυτί αποτελεί ένα θαυμαστό όργανο με ιδιαίτερα πολύπλοκη ανατομία η οποία εξυπηρετεί τη διττή λειτουργία του ως αισθητήριο της ακοής αλλά και της ισορροπίας. Συνίσταται από τρία τμήματα, το έξω, το μέσο και το έσω ους (Εικόνα 2.1). Η συλλογή και η αγωγή των ακουστικών ερεθισμάτων γίνεται από το έξω και το μέσο ους, ενώ η τελική επεξεργασία και μετατροπή του ήχου σε νευρικό ερέθισμα, καθώς και η αντίληψη της κίνησης της κεφαλής ως συνιστώσα της ισορροπίας, αποτελούν τις βασικές λειτουργίες του έσω ωτός.



Εικόνα 2.1. Βασικές ανατομικές δομές ωτός

2.1 Έξω Ους

Αποτελείται από το πτερύγιο και τον έξω ακουστικό πόρο ο οποίος στο βάθος αποφράσσεται από την τυμπανική μεμβράνη.

Το πτερύγιο αποτελείται από μία πτυχή δέρματος με ελαστικό χόνδρινο υπόστρωμα, έχει περίπου ωοειδές σχήμα με ανώμαλη επιφάνεια και εμφανίζει περιφέρεια, έσω και έξω επιφάνεια. Η περιφέρεια καλείται έλικα (helix) ενώ

παράλληλα προς την έλικα στην έξω επιφάνεια εμφανίζει ένα τοξοειδές έπαρμα, την ανθέλικα (anthelix). Η ανθέλικα διαγράφει καμπύλη πορεία και καταλήγει σε μια κοιλότητα που οδηγεί στον έξω ακουστικό πόρο και ονομάζεται κόγχη. Μπροστά από τον ακουστικό πόρο βρίσκεται μία τριγωνική προεξοχή, ο τράγος (tragus)(Εικόνα 2.2). Η έσω επιφάνεια εμφανίζει τη ρίζα του ωτός , η οποία προσφύεται στα πλάγια της βάσεως του κρανίου, καθώς και το βόθρο της ανθέλικας (fossa of the anthelix), μία κοιλότητα αντίστοιχη με την ανθέλικα της έξω επιφάνειας.



Εικόνα 2.2. Ανατομικά στοιχεία έξω επιφάνειας πτερυγίου

Η πρόσφυση του πτερυγίου στον έξω ακουστικό πόρο γίνεται με μυς και συνδέσμους. Περιγράφονται 3 σύνδεσμοι, 7 – 8 αυτόχθονες και 3 ετερόχθονες μυς, οι οποίοι νευρώνονται από κλάδους του προσωπικού νεύρου. Το δέρμα της έξω επιφάνειας προσκολλάται στενά στο περιχόνδριο, ενώ στην έσω συνδέεται χαλαρότερα. Η αιμάτωση του πτερυγίου γίνεται από κλάδους της επιπολής κροταφικής αρτηρίας και από την οπίσθια ωτιαία αρτηρία (κλάδος της έξω καρωτίδας). Η φλεβική παροχέτευση γίνεται μέσω της οπίσθιας ωτιαίας φλέβας

που εκβάλλει στην έξω σφαγίτιδα και των πρόσθιων ωτιαίων φλεβών που καταλήγουν στη επιπολής κροταφική. Τα λεμφαγγεία παροχετεύονται στους πρόσθιους, οπίσθιους και κάτω ωτιαίους λεμφαδένες καθώς και στους παρωτιδικούς και επιπολής τραχηλικούς. Τέλος, η κινητική νεύρωση του πτερυγίου γίνεται από το προσωπικό νεύρο ενώ για την αισθητική νεύρωση ευθύνονται το αυχενικό πλέγμα, το ωτοκροταφικό νεύρο και ο ωτιαίος κλάδος του πνευμονογαστρικού.

Ο έξω ακουστικός πόρος έχει σχήμα S, μήκος περίπου 25mm στον ενήλικα, εκτείνεται από την κοιλότητα της κόγχης μέχρι την τυμπανική μεμβράνη και καλύπτεται από δέρμα. Ο αυλός του είναι ελλειπτικός με μέγιστη διάμετρο περίπου 9mm κατά τον κατακόρυφο άξονα. Το έξω τριτημόριό του (8mm) αποτελείται από χόνδρο ως συνέχεια του ωτικού πτερυγίου και φέρει θυλάκους τριχών, κυψελιδοποιούς και σμηγματογόνους αδένες. Τα υπόλοιπα 2/3 (περίπου 16mm) είναι οστέινα και σχηματίζονται από το τυμπανικό και το λεπιδοειδές οστό. Η βασική λειτουργία του έξω ακουστικού πόρου είναι η μετάδοση, προς την τυμπανική μεμβράνη, των ηχητικών κυμάτων που έχουν συλλεχθεί από το πτερύγιο.

Η αιμάτωση του έξω ακουστικού πόρου παρέχεται από την οπίσθια ωτιαία, την έσω γναθιαία και την επιπολής κροταφική αρτηρία. Η φλεβική παροχέτευση γίνεται μέσω της οπίσθιας ωτιαίας φλέβας, της επιπολής κροταφικής φλέβας καθώς και του πτερυγοειδούς πλέγματος. Η λεμφική παροχέτευση ακολουθεί αυτήν του πτερυγίου. Τέλος, ο ωτοκροταφικός κλάδος του τριδύμου νευρώνει το πρόσθιο και άνω τμήμα του έξω ακουστικού πόρου ενώ ο ωτιαίος κλάδος του πνευμονογαστρικού (νεύρο του Arnold) και κλάδοι του γλωσσοφαρυγγικού το οπίσθιο και κάτω τοίχωμα.

Η τυμπανική μεμβράνη διαχωρίζει τον έξω ακουστικό πόρο από την κοιλότητα του μέσου ωτός. Πρόκειται για ελλειπτικού σχήματος ημιδιαφανή μεμβράνη με μέγιστη διάμετρο περίπου 10mm και πάχος μόλις 0,1mm. Συνίσταται από τρεις στιβάδες, μία εξωτερική από πλακώδες επιθήλιο, μία εσωτερική από βλεννογόνο και ανάμεσά τους μία ινώδη στιβάδα. Η έξω επιφάνεια της τυμπανικής μεμβράνης αιματώνεται από την εν τω βάθει ωτιαία αρτηρία ενώ η έσω από την πρόσθια και οπίσθια

τυμπανική αρτηρία καθώς και τη βελονομαστοειδή που είναι κλάδος της οπίσθιας ωτιαίας αρτηρίας. Αντίστοιχα, η φλεβική παροχέτευση της έξω επιφάνειας γίνεται στην έξω σφαγίτιδα ενώ της έσω στο περυγοειδές πλέγμα. Οι λεμφαδένες της μαστοειδούς, του τράγου και της ευσταχιανής σάλπιγγας είναι υπεύθυνοι για τη λεμφική παροχέτευση. Τέλος, εξωτερικά νευρώνεται από τον ωτιαίο κλάδο του πνευμονογαστρικού και το ωτοκροταφικό νεύρο ενώ εσωτερικά από το τυμπανικό πλέγμα του γλωσσοφαρυγγικού. Η τυμπανική μεμβράνη υποδέχεται τα ηχητικά κύματα τα οποία προσπίπτουν επάνω της, αφού έχουν διανύσει τον έξω ακουστικό πόρο, και την αναγκάζουν σε ταλάντωση. Έτσι ξεκινά και η μετάδοση του ήχου διαμέσου του μέσου ωτός προς το κατεχοχόν όργανο της ακοής στον κοχλία ^(1,2).

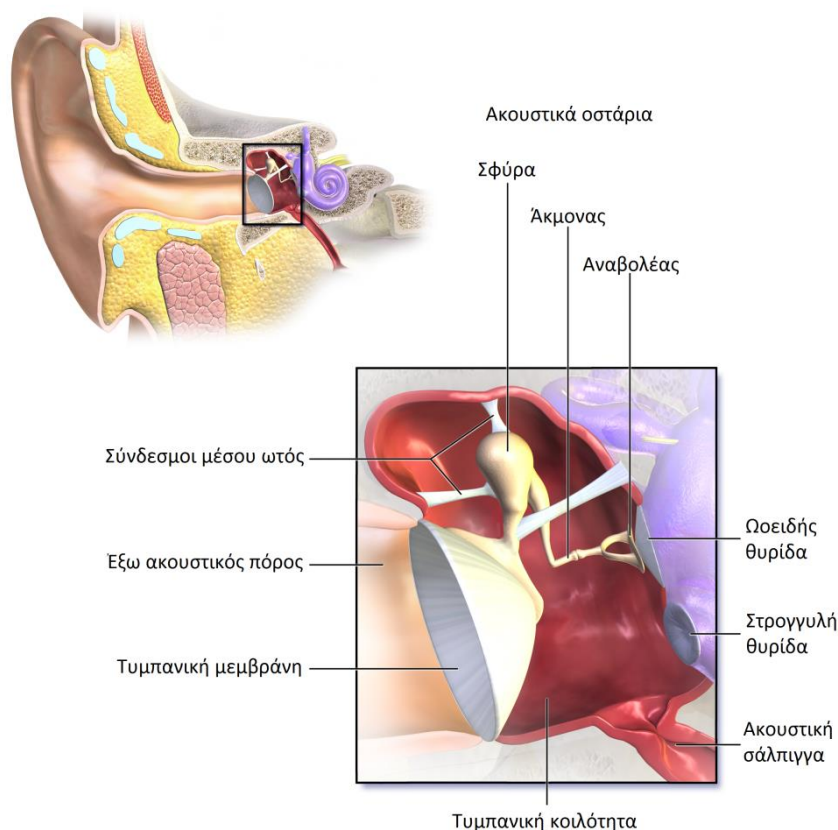
2.2 Μέσο Ους

Η κοιλότητα του μέσου ωτός βρίσκεται εντός του κροταφικού οστού και έχει σχήμα αμφίκυκλο (δίκην κλεψύδρας). Επικοινωνεί προς τα πίσω με το μαστοειδές άντρο μέσω της εισόδου του άντρου (aditus ad antrum) και προς τα μπροστά με τον ρινοφάρυγγα μέσω της ευσταχιανής σάλπιγγας. Για περιγραφικούς λόγους χωρίζεται σε τρεις χώρους πάντα σε σχέση με την τυμπανική μεμβράνη, την ιδίως τυμπανική κοιλότητα, τον επιτυμπάνιο και τον υποτυμπάνιο χώρο. Η τυμπανική κοιλότητα έχει όγκο περίπου 1cc, με μήκος κατά τον κάθετο και προσθιοπίσθιο άξονα περί τα 15mm, ενώ κατά τον εγκάρσιο άξονα έχει 6mm μήκος στο επιτυμπάνιο, 2mm στο μέσον και 4mm στο υποτυμπάνιο. Ολόκληρη η κοιλότητα επαλείφεται από βλεννογόνο ο οποίος προς τα μπροστά αποτελείται από κυλινδρικό κροσσωτό επιθήλιο ενώ προς τα πίσω από επίπεδο επιθήλιο.

Η τυμπανική κοιλότητα εμφανίζει έξι τοιχώματα (άνω, κάτω, πρόσθιο, οπίσθιο, έσω και έξω). Το άνω τοίχωμα καλείται οροφή του τυμπάνου (tegmen tympani) και χωρίζει την κοιλότητα από τον μέσο κρανιακό βόθρο ενώ το κάτω συνίσταται από ένα οστέινο πέταλο που καλύπτει το βολβό της σφαγίτιδας. Στο πρόσθιο τοίχωμα βρίσκεται το στόμιο της ευσταχιανής σάλπιγγας και στο οπίσθιο η είσοδος του μαστοειδούς άντρου. Τέλος, το έξω τοίχωμα αφορίζεται κατά το μεγαλύτερο μέρος του από την έσω επιφάνεια της τυμπανικής μεμβράνης ενώ το έσω τοίχωμα

σχηματίζεται από το έξω τοίχωμα του οστέινου λαβυρίνθου με το έπαρμα που δημιουργεί η πρώτη σπείρα του κοχλίου (ακρωτήριο) και περιλαμβάνει δύο θυρίδες, την στρογγυλή και την ωοειδή.

Εντός της τυμπανικής κοιλότητας βρίσκονται τα ακουστικά οστάρια (σφήρα, άκμονας, αναβολέας) τα οποία αρθρώνονται μεταξύ τους και συγκρατούνται από μύες και συνδέσμους σχηματίζοντας την ακουστική αλυσό. Η σφήρα προσφύεται σταθερά στην τυμπανική μεμβράνη και μεταφέρει τις δονήσεις της, μέσω της άρθρωσής της με τον άκμονα, στον αναβολέα, οποίος με την οστέινη πλάκα που βρίσκεται στη βάση του καλύπτει την ωοειδή θυρίδα (Εικόνα 2.3). Κάθε ταλάντωση του αναβολέα προκαλεί αντίστοιχη μετακίνηση του υγρού της έξω λέμφου του έσω ωτός, διέγερση του οργάνου της ακοής και δημιουργία ακουστικού νευρικού ερεθίσματος.



Εικόνα 2.3. Βασικές ανατομικές δομές μέσου ωτός

Τα αγγεία και τα νεύρα εισέρχονται στην κοιλότητα του μέσου ωτός από φυσιολογικούς πόρους και σχισμές που εμφανίζονται στις οστέινες δομές. Για την αιμάτωση του βλεννογόνου υπεύθυνες είναι οι τυμπανικές αρτηρίες (άνω, κάτω, πρόσθια και οπίσθια) σε συνδυασμό με την καρωτιδοτυμπανική αρτηρία (κλάδος έξω καρωτίδας). Σημαντικότερη όλων όμως είναι η οπίσθια τυμπανική αρτηρία. Η φλεβική παροχέτευση συντελείται μέσω της εν τω βάθει ωτιαίας και των μέσων μηνιγγικών φλεβών ενώ η λέμφος παροχετεύεται στους οπισθοφαρυγγικούς και παρωτιδικούς λεμφαδένες. Τέλος, η νεύρωση του μέσου ωτός προέρχεται από τον ωτιαίο κλάδο του πνευμονογαστρικού, τον τυμπανικό κλάδο του γλωσσοφαρυγγικού και το ωτοκροταφικό νεύρο,

2.3 Έσω Ους

Το έσω ους αποτελεί την έδρα των αισθητηρίων οργάνων της ακοής (όργανο του Corti) και της ισορροπίας (αίθουσα και ημικύκλιοι σωλήνες) και υποδέχεται τις νευρικές απολήξεις του κοχλιακού και του αιθουσαίου νεύρου της VIII εγκεφαλικής συζυγίας. Εντοπίζεται στο λιθοειδές οστό και η πολυπλοκότητα της ανατομίας του τού έχει χαρίσει την ονομασία "λαβύρινθος". Απαρτίζεται από τον οστέινο λαβύρινθο ο οποίος περιβάλλει τον υμενώδη λαβύρινθο και καλύπτεται από την ωτική κάψα.

2.3.1 Ο Οστέινος Λαβύρινθος

Πρόκειται για μια περίπλοκη οστέινη δομή μήκους περίπου 2cm που εντοπίζεται στο μέσον του λιθοειδούς και περιλαμβάνει κατά σειρά από εμπρός προς τα πίσω τον κοχλία, την αίθουσα και τους ημικύκλιους σωλήνες.

Ο κοχλίας είναι ένας κωνικός οστέινος σωλήνας μήκους 3cm ο οποίος άρχεται από την πρόσθια επιφάνεια της αίθουσας και περιελίσσεται κατά $2\frac{1}{2}$ στροφές (έλικες) γύρω από έναν κεντρικό άξονα που καλείται άτρακτος (modiolus). Η πρώτη (βασική) έλικα έχει διάμετρο 10mm και εύρος αυλού περίπου 2mm ενώ οι επόμενες έλικες στενεύουν προοδευτικά μέχρι την κορυφή του κοχλία που το εύρος πια είναι 1mm. Ο κοχλίας είναι προσανατολισμένος με την κορυφή προς τα μπροστά και τη βάση

προς τα πίσω. Η βασική έλικα επικοινωνεί προς τα πίσω με την αίθουσα και σχηματίζει ένα έπαρμα, το ακρωτήριο, στο έσω τοίχωμα της κοιλότητας του τυμπάνου. Η τρίτη έλικα είναι η μικρότερη, διαγράφει μόλις μισή περιστροφή και καταλήγει στην κορυφή του κοχλία.

Ο αυλός του κοχλία χωρίζεται από το οστέινο ελικοειδές πέταλο και τη βασική μεμβράνη του υμενώδους κοχλία σε δύο τμήματα, την αιθουσαία και την τυμπανική κλίμακα. Η αιθουσαία κλίμακα (scala vestibuli) βρίσκεται προς τα πάνω κι επικοινωνεί με την αίθουσα, ενώ η τυμπανική κλίμακα (scala tympani) προς τα κάτω και καταλήγει σε μία μικρή κυκλικού σχήματος οπή, διαμέτρου περίπου 1mm, την στρογγυλή θυρίδα. Ένας λεπτός υμένας που καλείται δευτερεύουσα τυμπανική μεμβράνη καλύπτει την οπή της στρογγυλής θυρίδας. Ο υμένας του Reissner, που θα περιγραφεί παρακάτω, διαχωρίζει περαιτέρω την αιθουσαία κλίμακα από τη βασική μεμβράνη, δημιουργώντας τη μέση κλίμακα (scala media) στην οποία εντοπίζεται το όργανο του Corti. Το οστέινο ελικοειδές πέταλο ακολουθεί την ίδια πορεία με τις έλικες, προσφύεται στην άτρακτο, αλλά δε φτάνει μέχρι την κορυφή του κοχλία αφήνοντας μία στενή οπή, το ελικότρημα (helicotrema) διαμέσου του οποίου επικοινωνούν μεταξύ τους οι δύο κλίμακες.

Η βάση της ατράκτου επικοινωνεί με τον έσω ακουστικό πόρο διά της ελικοειδούς τρηματώδους ταινίας. Πρόκειται για μια διάτρητη περιοχή από την οποία ξεκινούν επιμήκη σωληνάρια μέσω των οποίων διέρχονται οι νευράξονες του κοχλιακού νεύρου για να καταλήξουν στο ελικοειδές γάγγλιο που βρίσκεται στον ελικοειδή πόρο της ατράκτου (πόρος του Rosenthal). Μία κεντρική οπή διατρέχει τον άξονα της ατράκτου, καλείται κεντρικό σωληνάριο και υποδέχεται νευρικές ίνες από την κορυφή του κοχλία. Ο πόρος του Rosenthal ακολουθεί τη διαδρομή του οστέινου ελικοειδούς πετάλου, έχει διάμετρο 0,1-0,2mm και καταλήγει στην κορυφή της ατράκτου μαζί με το κεντρικό σωληνάριο.

Η αίθουσα καταλαμβάνει την κεντρική μοίρα του οστέινου λαβυρίνθου κι επικοινωνεί με την αιθουσαία κλίμακα μπροστά και τους τρεις ημικύκλιους σωλήνες προς τα πίσω. Έχει σχήμα ωοειδές με προσθιοπίσθια και κάθετη διάμετρο περίπου 6mm ενώ εγκάρσια διάμετρο 2-3mm. Εμφανίζει 6 τοιχώματα (άνω, κάτω,

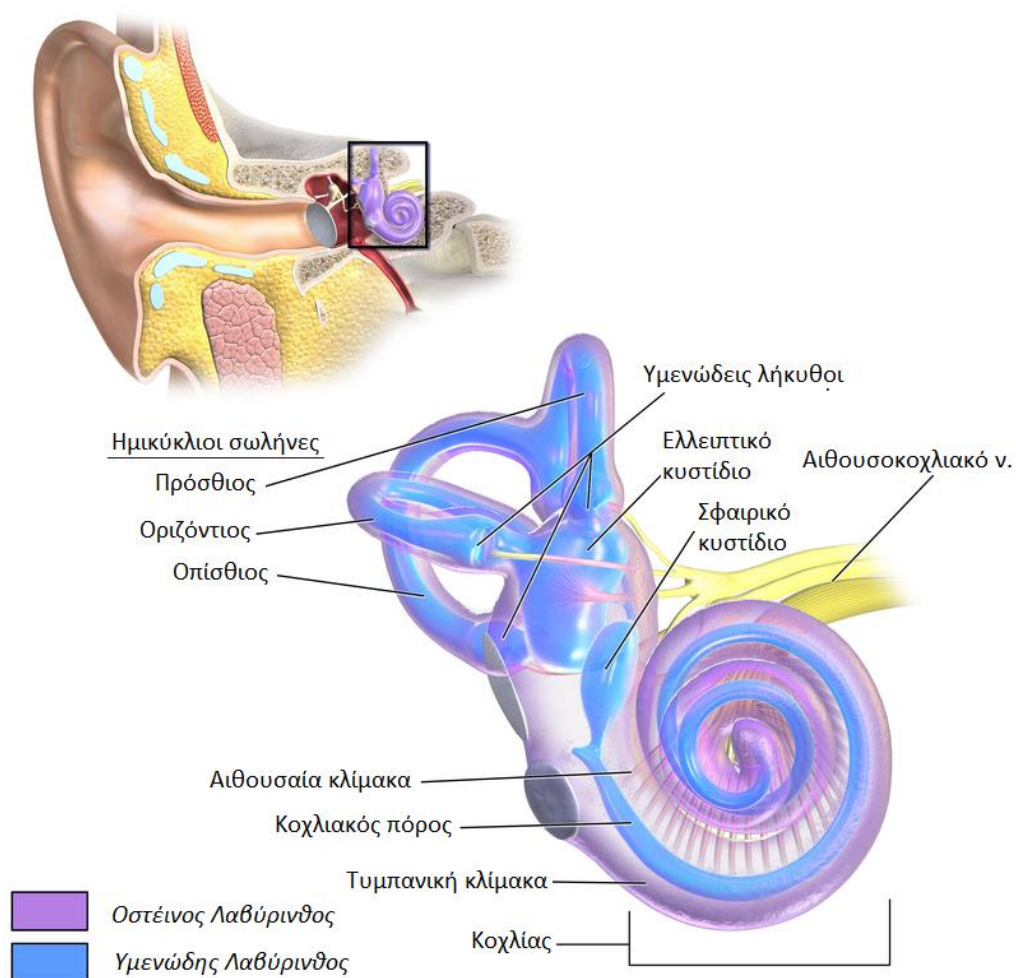
έσω, έξω, πρόσθιο και οπίσθιο) κι εντοπίζεται μεταξύ της τυμπανικής κοιλότητας και του περιφερικού τμήματος του έσω ακουστικού πόρου. Στο έξω τοίχωμά της βρίσκονται τα στόμια (ληκυθαίο και μη ληκυθαίο) του έξω ημικύκλιου σωλήνα καθώς και δύο οπές, η στρογγυλή θυρίδα που περιγράφηκε προηγούμενα και η ωοειδής θυρίδα. Η τελευταία έχει διαστάσεις $1,5 \times 3 \text{ mm}$, απέχει 2 mm από την στρογγυλή θυρίδα και αποφράσσεται από τη βάση του αναβολέα. Στο έσω τοίχωμα περιγράφονται το ελλειπτικό και το σφαιρικό εντύπωμα που φιλοξενούν τα αντίστοιχα κυστίδια του υμενώδους λαβυρίνθου και χωρίζονται από την αιθουσαία ακρολοφία. Μάλιστα στο ελλειπτικό εντύπωμα βρίσκεται και ο πόρος του υδραγωγού της αίθουσας, ενός μικρού σωλήνα που περιέχει τον ενδολεμφικό πόρο και φέρνει σε επικοινωνία την αίθουσα με τον οπίσθιο κρανιακό βόθρο. Τα δύο εντυπώματα έχουν διάτρητες περιοχές που για μεν το σφαιρικό ονομάζεται μέση τρηματώδης κηλίδα για δε το ελλειπτικό άνω τρηματώδης κηλίδα διά των οποίων περνούν οι νευρικές ίνες του κάτω και του άνω αιθουσαίου νεύρου αντίστοιχα.

Οι ημικύκλιοι σωλήνες είναι τρεις, βρίσκονται πίσω και άνω από την αίθουσα (οπίσθιος κάθετος, πρόσθιος κάθετος ή άνω και οριζόντιος) και είναι κάθετοι μεταξύ τους ανά ζεύγη. Το μήκος τους είναι $15 - 20 \text{ mm}$ και το εύρος του αυλού τους περίπου $1,5 \text{ mm}$. Ο καθένας διαγράφει περίπου $2/3$ της περιφέρειας ενός κύκλου κι έχει δύο άκρα, εκ των οποίων το ένα είναι πιο διευρυμένο στο άκρο του σχηματίζοντας τη λήκυθο, που περιέχει ανάλογη διεύρυνση του υμενώδους λαβυρίνθου, τη ληκυθαία ακρολοφία. Τα άκρα των ημικυκλίων σωλήνων εκβάλλουν στην αίθουσα με πέντε αντί για έξι στόμια αφού τα μη ληκυθαία άκρα του οπίσθιου και του άνω σωλήνα καταλήγουν σε κοινό σκέλος.

2.3.2 Ο Υμενώδης Λαβύρινθος

Πρόκειται για μεμβρανώδη θύλακα που περικλείεται από τον οστέινο λαβύρινθο και ακολουθεί αδρά τη μορφολογία του, εμφανίζοντας αντίστοιχα τρεις ημικύκλιους σωλήνες, αιθουσαία και κοχλιακή μοίρα (Εικόνα 2.4). Το σύνολο των διαφόρων τμημάτων του μεμβρανώδους λαβυρίνθου καλείται ενδολεμφικός χώρος και πληρούται από το υγρό της ενδολέμφου, το οποίο έχει υψηλή περιεκτικότητα σε K^+ ($140 - 160 \text{ mEq/l}$) και χαμηλή σε Na^+ ($12-16 \text{ mEq/l}$). Μέσω του ενδολεμφικού

πόρου, ο οποίος βρίσκεται εντός του οστέινου υδραγωγού της αίθουσας, έρχεται σε επικοινωνία ο υμενώδης λαβύρινθος με τον υποσκληρίδιο χώρο. Καθώς ο υμενώδης λαβύρινθος είναι αρκετά μικρότερος από τον οστέινο δημιουργείται ανάμεσά τους ο περιλεμφικός χώρος ο οποίος περιέχει την περίλεμφο, ένα υγρό με σύσταση παρόμοια του εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Αντίθετα με την ενδόλεμφο, η περίλεμφος έχει υψηλή συγκέντρωση σε Na^+ (140 mEq/l) και χαμηλή σε K^+ (5,5-6,5 mEq/l) και επικοινωνεί με τους λεμφώδεις χώρους των μηνίγγων μέσω του υδραγωγού της αίθουσας και του περιλεμφικού πόρου.



Εικόνα 2.4. Ανατομικές σχέσεις οστέινου και υμενώδους λαβυρίνθου

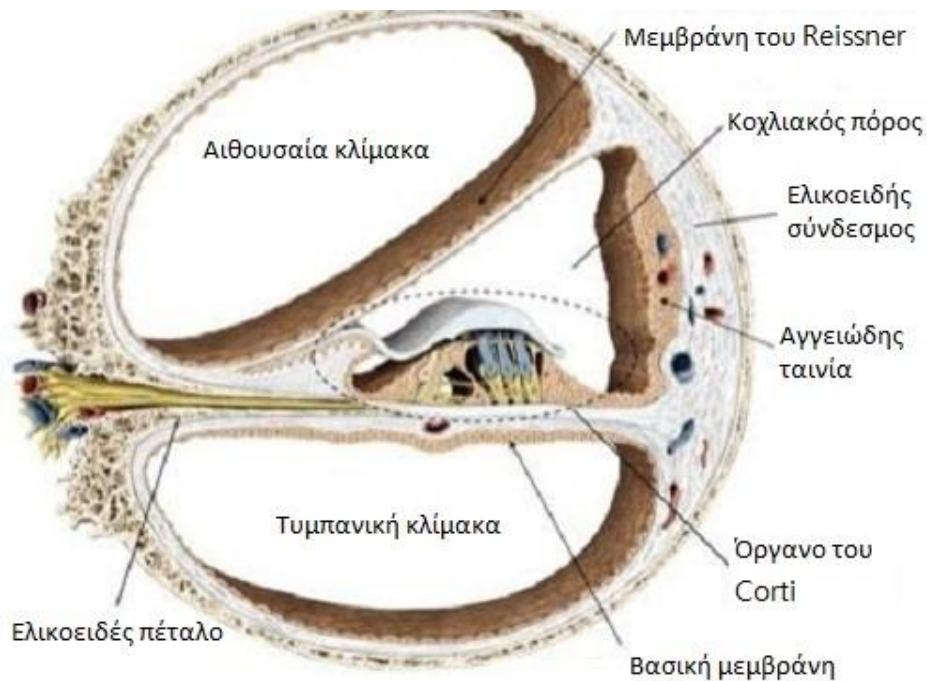
Η ημικύκλιος μοίρα του υμενώδους λαβυρίνθου αποτελείται από τρεις σωλήνες (semicircular ducts), τον οπίσθιο κάθετο, τον οριζόντιο ή πλάγιο και τον πρόσθιο κάθετο ή άνω. Καθένας τους καταλαμβάνει λιγότερο από το 1/3 της διαμέτρου του

αντίστοιχου οστέινου σωλήνα διατηρώντας όμως τον προσανατολισμό τους στα τρία επίπεδα του χώρου. Τα στόμια των ημικυκλίων σωλήνων εκβάλλουν στο ελλειπτικό κυστίδιο που θα περιγραφεί παρακάτω, ενώ ο πρόσθιος και ο οπίσθιος κάθετος καταλήγουν με κοινό σκέλος. Στο πρόσθιο σκέλος κάθε σωλήνα παρατηρείται η υμενώδης λήκυθος (membranous ampulla), η οποία φέρει μια μηννοειδή πάχυνση, την ακουστική ακρολοφία (ampullary crest). Οι ακουστικές ακρολοφίες διατάσσονται κάθετα ως προς τον επιμήκη άξονα κάθε σωλήνα και περιέχουν τριχωτά κύτταρα που καταγράφουν την μετακίνηση της ενδολέμφου λόγω περιστροφής της κεφαλής. Έτσι δημιουργούνται νευρικά ερεθίσματα λόγω γωνιακής επιτάχυνσης τα οποία μεταφέρονται με το αιθουσαίο νεύρο.

Η αιθουσαία μοίρα καταλαμβάνει το μεσαίο τμήμα του υμενώδους λαβυρίνθου και βρίσκεται εντός της οστέινης αίθουσας. Αποτελείται από το σφαιρικό (sacculle) και το ελλειπτικό κυστίδιο (utricle), τα οποία συνδέονται με τον ελλειπτικοσφαιρικό και τον ενδολεμφικό πόρο και καταλαμβάνουν αντίστοιχα τις περιοχές του σφαιρικού και του ελλειπτικού εντυπώματος του οστέινου λαβυρίνθου. Το ελλειπτικό κυστίδιο έχει επίμηκες σχήμα, συνέχεια με τους ημικύκλιους σωλήνες και είναι ελαφρώς μεγαλύτερο από το σφαιρικό. Τόσο το ελλειπτικό όσο και το σφαιρικό κυστίδιο εμφανίζουν στην εσωτερική τους επιφάνεια μια περιοχή πλούσια σε αισθητηριακές νευρικές ίνες, την ακουστική κηλίδα (macula acustica). Η περιοχή αυτή καλύπτεται από μια ζελατινώδη δομή που περιέχει κρυστάλλους ανθρακικού ασβεστίου που καλούνται ωτόλιθοι ή ωτοκονία. Η επίδραση της βαρύτητας και της γραμμικής επιτάχυνσης προκαλεί μετακίνηση της ωτοκονίας και παραγωγή νευρικού ερεθίσματος μέσω του ερεθισμού των αισθητικών νευρικών ινών που καταλήγουν στο αιθουσαίο νεύρο. Η ακουστική κηλίδα του σφαιρικού κυστιδίου βρίσκεται σε επίπεδο παράλληλο με τον άνω ημικύκλιο σωλήνα, ενώ η κηλίδα του ελλειπτικού κυστιδίου είναι παράλληλη με τον οριζόντιο ημικύκλιο, οπότε μεταξύ τους σχηματίζουν ορθή γωνία.

Η κοχλιακή μοίρα έχει ιδιαίτερα πολύπλοκη ανατομία, βρίσκεται μπροστά και κάτω από την αιθουσαία μοίρα και καλείται υμενώδης κοχλίας ή κοχλιακός πόρος (cochlear duct). Πρόκειται για ένα μεμβρανώδη θύλακα μήκους 35mm που διαγράφει μια σπειροειδή τροχιά εντός της αιθουσαίας κλίμακας του οστέινου

κοχλία και επικοινωνεί με το σφαιρικό κυστίδιο μέσω του συνδετικού πόρου. Σε εγκάρσια διατομή εμφανίζει τριγωνικό σχήμα, με την οροφή του (αιθουσαίο τοίχωμα) να σχηματίζεται από τη μεμβράνη του Reissner, η οποία τον διαχωρίζει από την αιθουσαία κλίμακα, ενώ το έδαφος του (τυμπανικό τοίχωμα) αποτελεί η βασική μεμβράνη που τον απομονώνει από την τυμπανική κλίμακα. Το έξω τοίχωμα σχηματίζει ο ελικοειδής σύνδεσμος ο οποίος προσφύεται στο οστέινο τοίχωμα του κοχλία, περιέχει αιμοφόρα αγγεία και καλύπτεται από την αγγειώδη ταινία (Εικόνα 2.5). Η αγγειώδης ταινία αποτελείται από πολύστιβο επιθήλιο με τρεις κατηγορίες κυττάρων (βασικά, επιφανειακά και ενδιάμεσα), διατρέχεται από τριχοειδή αγγειακά σπειράματα και ουσιαστικά παράγει την ενδόλεμφο και είναι υπεύθυνη για τη διατήρηση της ιοντικής της ισορροπίας.



Εικόνα 2.5. Κάθετη διατομή κοχλιακής έλικας

Το τυμπανικό τοίχωμα εκτείνεται από το οστέινο ελικοειδές πέταλο προς τα έσω, μέχρι τον ελικοειδή σύνδεσμο και το οστέινο τοίχωμα του κοχλία προς τα έξω. Η έσω μοίρα του έχει ως υπόθεμα την ελικοειδή στεφάνη που αποτελείται από επιθηλιακά κύτταρα και ίνες κολλαγόνου, ενώ η έξω μοίρα αποτελείται από το υμενώδες ελικοειδές ή βασικό πέταλο (basilar lamina) το οποίο συνίσταται από τρία στρώματα. Προς τα κάτω το τυμπανικό επάλειμμα αποτελείται από συνδετικό ιστό

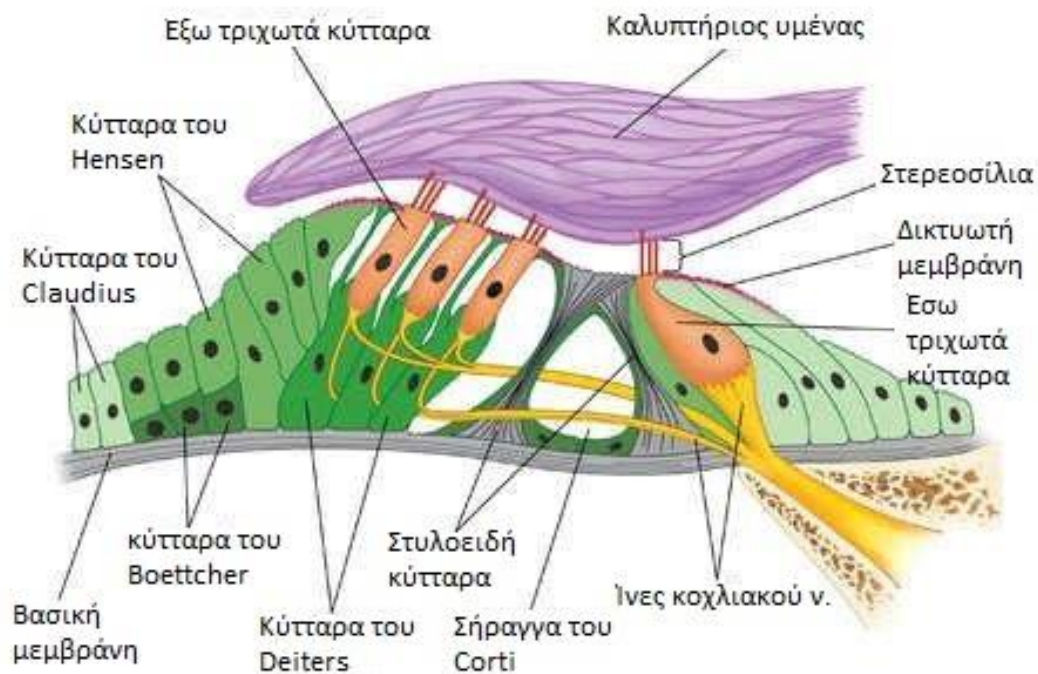
και είναι πλούσιο σε αιμοφόρα αγγεία τα οποία σχηματίζουν το ελικοειδές αγγείο (vas spirale). Προς τα άνω, το αιθουσαίο επάλειμμα αποτελείται κατεξοχήν από το όργανο του Corti ενώ μεταξύ των δύο βρίσκεται η βασική μεμβράνη (basilar membrane), ένα στρώμα οργανωμένων ινών κολλαγόνου με κυρίαρχο ρόλο στη στήριξη αλλά και τη λειτουργία του οργάνου του Corti. Το έσω 1/3 της βασικής μεμβράνης καλείται καμαρωτή ζώνη (pars arcuata), περιέχει αγγεία και στηρίζει τα στυλοειδή κύτταρα του οργάνου του Corti, ενώ τα έξω 2/3 καλούνται κτενοειδής ζώνη (pars pectinata), δεν περιέχει αγγεία, περιλαμβάνει τα σφαιρικά κύτταρα του Claudius και τα πολυεδρικά κύτταρα του Boettcher και αποτελεί το κατεξοχήν δονούμενο τμήμα της βασικής μεμβράνης.

Το όργανο του Corti είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή του ηχητικού σε νευρικό ερέθισμα αφού απ' αυτό ξεκινούν οι ίνες του κοχλιακού νεύρου. Διατρέχει όλο το μήκος του κοχλίου και η πολύπλοκη ανατομία του περιλαμβάνει δύο κατηγορίες εξειδικευμένων επιθηλιακών κυττάρων, τα τριχωτά και τα στηρικτικά κύτταρα. Τα στηρικτικά κύτταρα είναι λεπτά και ψηλά και με τις βάσεις τους επικάθονται στη βασική μεμβράνη αφήνοντας μεγάλα μεσοκυττάρια διαστήματα, ενώ στην κορυφή τους είναι στενά συνδεδεμένα μεταξύ τους και με τα τριχωτά κύτταρα δημιουργώντας τη δικτυωτή μεμβράνη (reticular membrane). Από έσω προς τα έξω αναφέρονται τα αφοριστικά, τα έσω φαλαγγοειδή, τα έσω στυλοειδή, τα έξω στυλοειδή, τα έξω φαλαγγοειδή και τα κύτταρα του Hensen. Τα στυλοειδή (ραβδία) αριθμούν περίπου 5600 κύτταρα τα έσω και 3800 τα έξω και συνάπτονται τρία έσω με δύο έξω στυλοειδή δημιουργώντας την έσω σήραγγα ή σήραγγα του Corti (tunnel of Corti)(Εικόνα 2.6). Τα έσω και τα έξω φαλαγγοειδή ή κύτταρα του Deiters περιβάλλουν και στηρίζουν τα έσω και έξω τριχωτά κύτταρα αντίστοιχα, επιτρέποντας προσαγωγές και απαγωγές νευρικές ίνες να διέρχονται μεταξύ τους. Τα κύτταρα του Hensen αποτελούν το έξω όριο του οργάνου του Corti, είναι 5-6 στον αριθμό και διατάσσονται δίπλα κι επί τα εκτός των έξω φαλαγγοειδών κυττάρων αφήνοντας μεταξύ τους μικρό χάσμα, την έξω σήραγγα.

Τα τριχωτά κύτταρα του κοχλίου (cochlear hair cells) διακρίνονται σε έσω κι έξω και πήραν την ονομασία τους από την ιδιαίτερη ανατομική τους, που χαρακτηρίζεται από την παρουσία στην ελεύθερη επιφάνειά τους μικρών τριχοειδών σχηματισμών,

που καλούνται ακουστικές τρίχες, στερεοκροσσοί ή στερεοσίλια. Τα στερεοσίλια διατάσσονται σε σχήμα W και ο αριθμός τους ανά κύτταρο ποικίλει από 20 - 50 για τα έσω τριχωτά μέχρι και 400 για τα έξω τριχωτά. Ωστόσο όλα τα στερεοσίλια είναι συνδεδεμένα μεταξύ τους με λεπτό ινώδες δίκτυο με αποτέλεσμα η δόνηση της βασικής μεμβράνης να τα μετακινεί όλα μαζί σαν μονάδα.

Τα έσω τριχωτά κύτταρα διατάσσονται σε μονήρη στοίχο και είναι περίπου 3500 ενώ τα έξω τριχωτά είναι περίπου 12000 διατεταγμένα σε τρεις ως τέσσερις σειρές. Επάνω στα τριχωτά κύτταρα και σε επαφή με τα στερεοσίλια βρίσκεται μία ινώδης μεμβράνη, ο καλυπτήριος υμένας (tectorial membrane), ο οποίος στην ουσία αποτελεί προέκταση των κυττάρων που αφορίζουν την ελικοειδή στεφάνη. Όλα τα τριχωτά κύτταρα υποδέχονται στη βασική τους επιφάνεια τελικές αμύελες νευρικές ίνες του κοχλιακού νεύρου. Στα μεν έσω τριχωτά αντιστοιχεί ένας νευράξονας ανά κύτταρο, στα δε έξω τριχωτά οι προσαγωγές νευρικές ίνες διασπώνται σε μικρότερες απολήξεις με αποτέλεσμα μία νευρική ίνα να νευρώνει περισσότερα του ενός κύτταρα.



Εικόνα 2.6. Το όργανο του Corti

Η αιματική παροχή στον λαβύρινθο γίνεται κυρίως μέσω της έσω ακουστικής αρτηρίας η οποία φέρεται είτε ως άμεσος κλάδος της βασικής αρτηρίας είτε ως κλάδος της πρόσθιας κάτω παρεγκεφαλιδικής που είναι κλάδος της βασικής αρτηρίας. Η έσω ακουστική αρτηρία στην πορεία θα μεταπέσει στη λαβυρινθική η οποία διασπάται στην αιθουσαία και την κοινή κοχλιακή αρτηρία. Η τελευταία διακλαδίζεται στην αιθουσοκοχλιακή αρτηρία, με αιθουσαίο και κοχλιακό κλάδο (ιδίως κοχλιακή αρτηρία) και στην αρτηριώδη ελικοειδή ταινία οι οποίες είναι υπεύθυνες για την αιμάτωση του κοχλία. Η φλεβική αποχέτευση του λαβυρίνθου γίνεται μέσω της έσω ακουστικής φλέβας και των φλεβών των υδραγωγών του κοχλία και της αίθουσας. Η έσω ακουστική φλέβα εκβάλλει στον κάτω λιθοειδή ή στον σιγμοειδή κόλπο ενώ η μεν φλέβα του υδραγωγού κοχλία καταλήγει στον άνω βολβό της έσω σφαγίτιδας, η δε φλέβα του υδραγωγού της αίθουσας στον άνω λιθοειδή κόλπο ^(1,2).

3. Φυσιολογία της Ακουστικής Οδού

Η ακοή, μία από τις πέντε βασικές αισθήσεις του ανθρώπου, ακολουθώντας τη διαδικασία της εξέλιξης απέκτησε ιδιαίτερη σημασία στην κατανόηση και αξιοποίηση των πληροφοριών του περιβάλλοντος, ενώ επάνω της βασίστηκε η ανάπτυξη του λόγου ως μέσο επικοινωνίας των ανθρώπων. Ωστόσο, η αντίληψη του ήχου αποτελεί μια πολυσύνθετη διαδικασία που απαιτεί την άριστη λειτουργικότητα και συνεργασία όλων των βασικών ανατομικών δομών του ωτός καθώς και την εξειδικευμένη επεξεργασία των ηχητικών σημάτων από τα αντίστοιχα κέντρα του εγκεφάλου.

3.1 Ο Ήχος

Ο ήχος είναι το σήμα που μεταφέρει ακουστικές πληροφορίες προς επεξεργασία στο αυτί. Όταν ένα σώμα (πηγή) τεθεί σε ταλάντωση τότε τα μόρια του υλικού μέσου που το περιβάλλουν (αέριο, στερεό, ή υγρό) δονούνται, με αποτέλεσμα να μεταβιβάζεται η ταλάντωση με τη μορφή πυκνώσεων και αραιώσεων (τοπικές εναλλαγές πίεσης) των μορίων του μέσου ή αλλιώς, να δημιουργείται ένα ηχητικό κύμα. Τα ηχητικά κύματα διαδίδονται με τη μορφή ομόκεντρων σφαιρών με κέντρο τους την ηχητική πηγή και έχουν χαρακτηριστικές φυσικές ιδιότητες όπως ένταση, συχνότητα και φάση.

Η μονάδα μέτρησης της συχνότητας ενός ηχητικού κύματος είναι το Hertz (Hz) ή αριθμός κύκλων ανά δευτερόλεπτο. Το ανθρώπινο αυτί μπορεί να συλλάβει ήχους από 20 Hz έως 20000 Hz, ενώ μπορεί να διακρίνει διακυμάνσεις συχνότητας της τάξης του 1-2 Hz. Σε πολύ χαμηλές συχνότητες η ακοή συχνά συγχέεται με την αίσθηση της δόνησης, ενώ η αντίληψη ιδιαίτερα υψίσυχων ήχων αφορά μόνο ένα μικρό ποσοστό των φυσιολογικών αυτιών. Η ένταση του ήχου εκφράζει το ύψος της μεταβολής της πίεσης, μετρημένη σε Pascal ($1P = 1 \text{ N/m}^2$), που προκαλείται από την ηχητική πηγή στα μόρια του ελαστικού μέσου διάδοσης του κύματος. Ως μονάδα μέτρησης χρησιμοποιείται το decibel (dB) το οποίο εκφράζει το λογαριθμικό λόγο της μετρούμενης πίεσης ως προς μία πίεση αναφοράς. Η πίεση αναφοράς

αντιστοιχεί στον ουδό ακοής ενός φυσιολογικού αυτιού στη συχνότητα των 1000 Hz και αντιπροσωπεύει πίεση ίση με 20 μPa. Ο μαθηματικός τύπος υπολογισμού της έντασης του ήχου στην κλίμακα στάθμης ηχητικής πίεσης (sound pressure level, SPL) είναι:

$$\text{dB (SPL)} = 20 \log \text{μετρούμενη πίεση} / \text{πίεση αναφοράς}$$

Στην κλινική πράξη για τη μέτρηση της ακοής χρησιμοποιείται η κλίμακα στάθμης ακοής (Hearing Level, HL) όπου το 0 dB(HL) αντιστοιχεί στον ουδό ακοής ανά συχνότητα.

3.2 Σύλληψη και Μετάδοση Ηχητικού Κύματος

Κατά τη διάδοσή του στο χώρο, ένα ηχητικό κύμα προσπίπτει αρχικά στην εξωτερική επιφάνεια του πτερυγίου του ωτός. Η ιδιαίτερη μορφολογία του πτερυγίου συμβάλλει σημαντικά στην περισυλλογή των ήχων τόσο σε οριζόντιο όσο και κατακόρυφο επίπεδο ενισχύοντας την ηχητική πίεση στον έξω ακουστικό πόρο κατά 5 – 10 dB κυρίως στις χαμηλές συχνότητες. Μέσω του έξω ακουστικού πόρου, ο ήχος οδηγείται και εστιάζεται πάνω στην τυμπανική μεμβράνη θέτοντάς την σε παλμική κίνηση. Παρά το γεγονός ότι τα τοιχώματά του καλύπτονται από μαλακούς ιστούς, ο έξω ακουστικός πόρος λειτουργεί όπως ένας σωλήνας τυφλός στο ένα άκρο του, οπότε ενισχύει την ένταση του ήχου που τελικά προσκρούει στην τυμπανική μεμβράνη. Μάλιστα η ενίσχυση μπορεί να ξεπεράσει τα 10 dB σε συχνότητες μεταξύ 3 - 4 KHz όπου το μήκος κύματος του ήχου είναι περίπου 4πλάσιο από το μήκος του πόρου. Συνολικά, η ενίσχυση της έντασης του ήχου από το έξω ους είναι περίπου 20 dB στις 2500 Hz, που είναι και η ιδιοσυχνότητα του έξω ωτός.

Αφού διατρέξει τον πόρο, το ηχητικό κύμα καταλήγει επάνω στην τυμπανική μεμβράνη και την δονεί, οπότε μετατρέπεται πια η ηχητική ενέργεια σε μηχανική. Ουσιαστικά, μόνο ένα ποσοστό 60 – 70% της συνολικής επιφάνειας του τυμπάνου (περίπου 0,6 cm²), πάλλεται δραστικά και συμμετέχει αποτελεσματικά στη μεταφορά της ενέργειας. Η ταλάντωση του τυμπάνου προκαλεί ανάλογη

μετακίνηση της σφύρας, η οποία μεταδίδεται μέσω του άκμονα στον αναβολέα. Τελικά, η βάση του αναβολέα, που καλύπτει την ωοειδή θυρίδα, ωθείται προς τα μέσα πιέζοντας το υγρό της περιλήμφου. Το τυμπανο - οσταριώδες σύστημα είναι ιδιαίτερος ευαίσθητο και μπορεί να ανιχνεύσει πολύ μικρές μεταβολές στην ηχητική πίεση. Χαρακτηριστικά, το εύρος ταλάντωσης του τυμπανικού υμένα όταν δεχτεί ένα ηχητικό ερέθισμα με ένταση ίση με τον ουδό ακοής και συχνότητα 1000 Hz, είναι μικρότερο από τη διάμετρο του ατόμου του υδρογόνου (10^{-9}cm). Ωστόσο, διαθέτει και μηχανισμό προστασίας σε περίπτωση έκθεσης σε ιδιαίτερα υψηλής έντασης ερεθίσματα. Έτσι, οι μύες του μέσου ωτός (τείνων το τύμπανο και μυς του αναβολέα) συσπώνται μεταβάλλοντας τη δυσκαμψία του τυμπανο – οσταριώδους συστήματος και ελέγχοντας τη ροή ενέργειας προς τα υγρά του κοχλία, με βάση την ένταση και την συχνότητα των ηχητικών ερεθισμάτων. Μάλιστα, η σύσπαση του μυός του αναβολέα κατά την έκθεση σε έντονο ήχο ονομάζεται ακουστικό αντανεκλαστικό και προστατεύει από δυνατούς συνεχόμενους ήχους, όχι όμως και από στιγμιαίους κρότους, καθώς μεσολαβεί ο χρόνος έκλυσης του αντανεκλαστικού.

Ο λόγος ύπαρξης ενός τόσο πολύπλοκου συστήματος όπως το τυμπανο-οσταριώδες για τη μεταφορά της ενέργειας έγκειται στις φυσικές ιδιότητες του αέρα ως μέσο διάδοσης του ηχητικού κύματος και της περιλήμφου ως αποδέκτη της πίεσης. Εάν η ηχητική πίεση εφαρμοζόταν απευθείας επάνω στην ωοειδή θυρίδα, τότε η διαφορά στην πυκνότητα και την ελαστικότητα μεταξύ αέρα και περιλήμφου θα οδηγούσε στην ανάκλαση του 99,9% του κύματος. Απεναντίας, η μετάδοση της ενέργειας μέσω του τυμπάνου και της οσταριακής αλύσου όχι μόνο δεν οδηγεί σε απώλειες, αλλά ενισχύει την πίεση που τελικά φθάνει στην ωοειδή θυρίδα, δρώντας ως μετατροπέας ακουστικής αντίστασης (acoustic impedance transformer). Πρακτικά, η δραστική επιφάνεια του τυμπάνου ($0,6\text{ cm}^2$) είναι περίπου 20 φορές μεγαλύτερη από την αντίστοιχη επιφάνεια της βάσης του αναβολέα ($0,03\text{ cm}^2$) με αποτέλεσμα η πίεση που ασκείται στην ωοειδή θυρίδα να είναι 20πλάσια από αυτήν που δέχεται ο τυμπανικός υμένας. Επίσης, η λαβή της σφύρας έχει περίπου 1,3 φορές μεγαλύτερο μήκος από την μακριά απόφυση του άκμονα, οπότε δημιουργείται ένα μηχανικός μοχλός κατά την κίνησή τους. Μετατόπιση της σφύρας προκαλεί

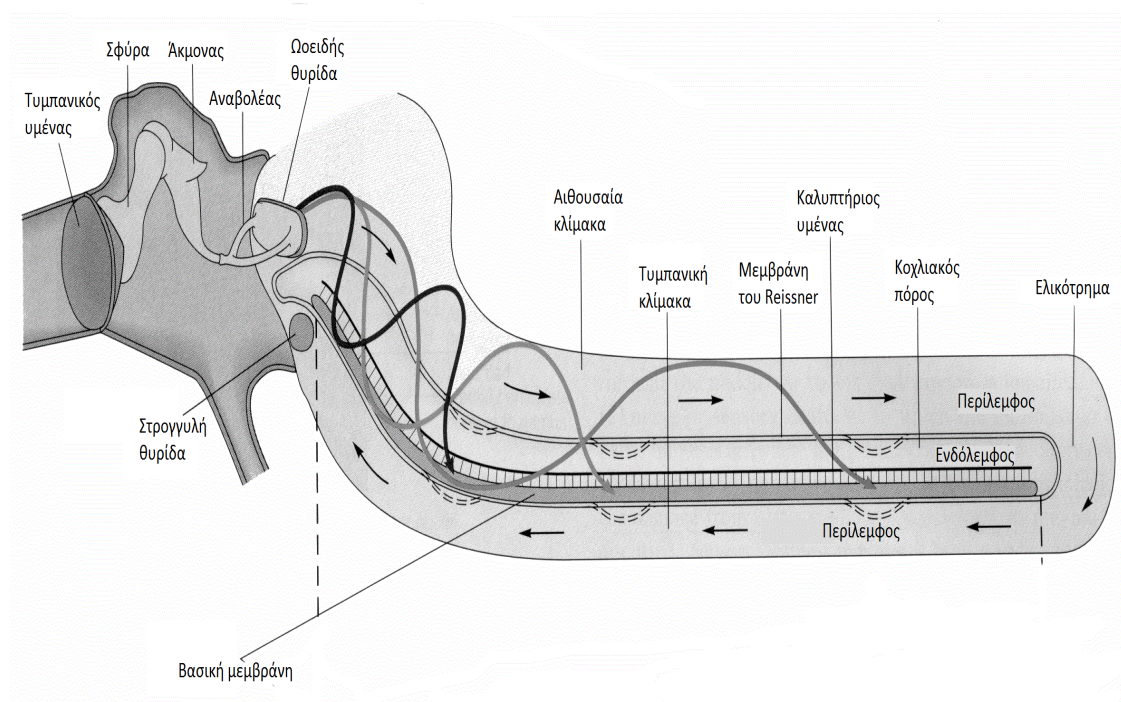
μικρότερη μετακίνηση του άκμονα και του αναβολέα, οπότε αύξηση της πίεσης στην ωοειδή θυρίδα. Το συνολικό κέρδος από την συντονισμένη δράση του τυμπανο - οσταριώδους συστήματος υπολογίζεται στα 28 dB περίπου. Αξίζει να σημειωθεί ότι η τιμή αυτή ανταποκρίνεται στο μέγιστο θεωρητικό κέρδος γιατί πρακτικά η σύνθετη ακουστική αντίσταση του συστήματος και οι αλλαγές στον τρόπο ταλάντωσης του τυμπάνου και των οσταρίων ανάλογα με την συχνότητα, περιορίζουν το πρακτικό κέρδος στα 20 - 22 dB.

3.3 Το “Ταξιδεύον” Κύμα.

Η μετακίνηση της βάσης του αναβολέα στην ωοειδή θυρίδα είναι η αρχή μια ολόκληρης σειράς μηχανικών και νευροχημικών διεργασιών που θα οδηγήσουν τελικά στη μετατροπή του ηχητικού ερεθίσματος σε νευρική ώση. Οι ταλαντώσεις που υφίσταται ο αναβολέας σαν τελικός αποδέκτης της ακουστικής αλύσου μεταφέρονται διά της ωοειδούς θυρίδας στα υγρά του κοχλία. Συγκεκριμένα, μία προς τα έσω κίνηση της βάσης του αναβολέα πιέζει το υγρό της περιλήμφου στην αιθουσαία κλίμακα και δημιουργεί ένα κύμα με κατεύθυνση προς την κορυφή του κοχλία. Ταυτόχρονα η πίεση μεταφέρεται μέσω της μεμβράνης του Reissner στην ενδόλεμφο του κοχλιακού πόρου ωθώντας τη βασική μεμβράνη προς την τυμπανική κλίμακα. Το αντίθετο συμβαίνει όταν ο αναβολέας κινείται προς τα έξω. Επειδή τα υγρά είναι ασυμπίεστα καθίσταται σαφές ότι κάθε κίνηση της βάσης του αναβολέα θα συνοδεύεται από μία ίση και αντίθετη κίνηση του δευτερεύοντος τυμπανικού υμένα της στρογγυλής θυρίδας, ο οποίος στην ουσία εκτονώνει την πίεση των υγρών του κοχλία.

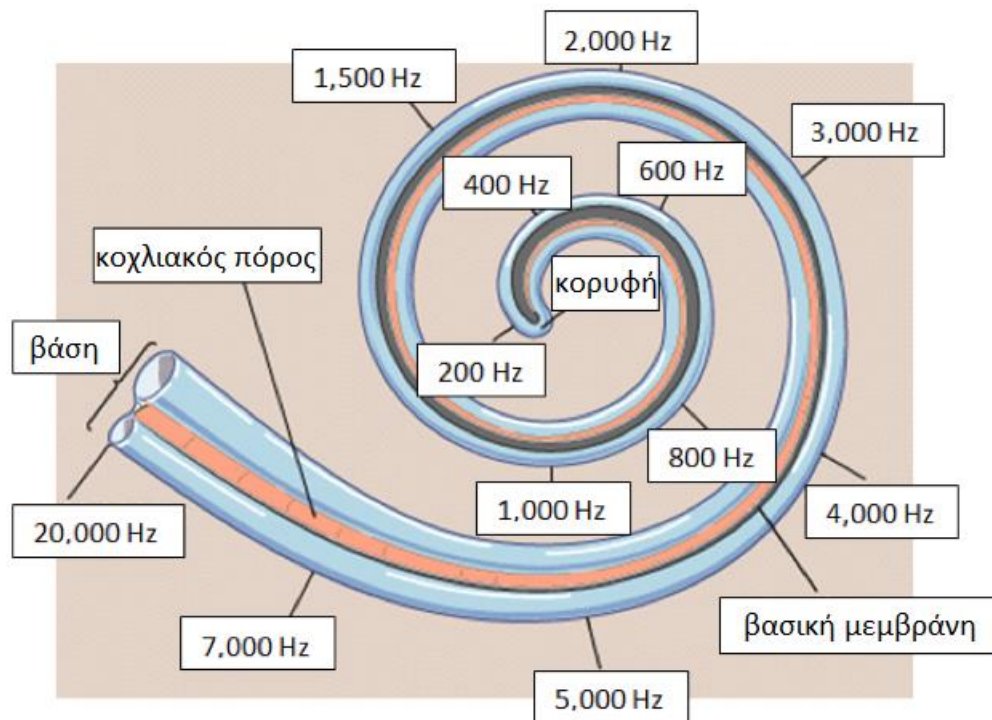
Η ταλάντωση της βάσης του αναβολέα, λοιπόν, προκαλεί ανάλογη μετατόπιση και ταλάντωση της βασικής μεμβράνης δημιουργώντας ένα κύμα, του οποίου η μορφή περιγράφηκε πρώτη φορά το 1949 από τον von Békésy, ο οποίος το χαρακτήρισε “ταξιδεύον” κύμα (travelling wave) (Εικόνα 3.1). Το κύμα αυτό αρχίζει από το βασικό άκρο της βασικής μεμβράνης με κατεύθυνση προς την κορυφή του κοχλία. Κατά μήκος της διαδρομής αυτής, το εύρος του αυξάνει προοδευτικά μέχρι μιας μέγιστης τιμής κι έπειτα φθίνει απότομα. Η χαρακτηριστική αυτή κυματομορφή

οφείλεται στις ιδιαίτερες μηχανικές ιδιότητες της βασικής μεμβράνης, η οποία δεν είναι ομοιόμορφη καθ' όλο το μήκος της. Συγκεκριμένα, παρατηρείται μια προοδευτική αύξηση της μάζας και μείωση της δυσκαμψίας της βασικής μεμβράνης, από τη βάση του κοχλία προς την κορυφή. Έτσι, ενώ το εύρος της είναι περίπου 0,08 mm πλησίον της στρογγυλής θυρίδας, φθάνει τα 0,5mm στην κορυφή ενώ, απεναντίας, η δυσκαμψία της μειώνεται περίπου 100 φορές.



Εικόνα 3.1. Το "ταξιδεύον" κύμα.

Αυτή η ανισοτροπία της δομής της βασικής μεμβράνης έχει ως αποτέλεσμα να εμφανίζει διαφορετικές τιμές ιδιοσυχνότητας κατά μήκος της. Ηχητικά ερεθίσματα υψηλής συχνότητας προκαλούν συντονισμό, οπότε και μέγιστο εύρος κύματος, στο βασικό άκρο της μεμβράνης ενώ όσο η συχνότητα του ερεθίσματος μειώνεται, η περιοχή του μέγιστου εύρους μετατοπίζεται προοδευτικά προς το ελικότρημα (Εικόνα 3.2).



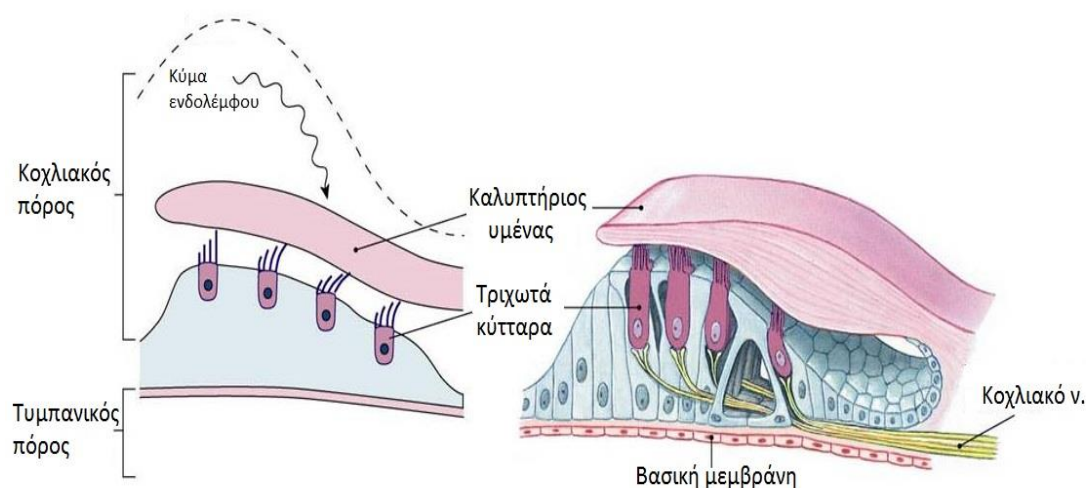
Εικόνα 3.2. Ανισοτροπία και τονοτοπική οργάνωση της βασικής μεμβράνης

Αν επιδράσει στο αυτί ένας σύνθετος ήχος, που περιέχει ευρύ φάσμα συχνοτήτων, τότε η βασική μεμβράνη θα εκτελεί ταλαντώσεις μέγιστου εύρους σε διάφορα σημεία (τονοτοπική οργάνωση) αναλύοντας με αυτό τον τρόπο ουσιαστικά τον σύνθετο ήχο στις επιμέρους ηχητικές συνιστώσες του.

3.4 Δημιουργία Νευρικής Ώσης. Μηχανοηλεκτρική Μετατροπή.

Όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο της ανατομίας, το όργανο του Corti βρίσκεται επάνω στη βασική μεμβράνη και, μεταξύ άλλων, φέρει αισθητηριακά τριχωτά νευρικά κύτταρα με στερεοκροσσούς, επάνω στους οποίους επικάθεται ο καλυπτήριος υμένας. Δεν έχουν όλοι οι στερεοκροσσοί όμως το ίδιο μήκος, οπότε, στην πραγματικότητα, ο καλυπτήριος υμένας εφάπτεται μόνο στα ελεύθερα άκρα των υψηλότερων στερεοκροσσών (κινοσίλια) των έξω τριχωτών κυττάρων, οι οποίοι στερεοτακτικά βρίσκονται προς την πλευρά της αγγειώδους ταινίας.

Όταν κάμπτεται η βασική μεμβράνη λόγω της εφαρμογής πίεσης στο υγρό της ενδολέμφου, είναι προφανές ότι, αντίστοιχη πίεση και κάμψη υφίσταται και ο καλυπτήριος υμένας. Επειδή όμως η βασική μεμβράνη προσφύεται στο οστέινο ελικοειδές πέταλο ενώ ο καλυπτήριος υμένας στην ελικοειδή στεφάνη, κατά την στρέψη τους δημιουργείται μεταξύ τους μια δύναμη εφελκυσμού, η οποία κινεί τους υψηλότερους στερεοκροσσούς που ακουμπούν στον καλυπτήριο υμένα (Εικόνα 3.3). Ο βαθμός κάμψης των τελευταίων είναι ανάλογος του εύρους μετατόπισης της βασικής μεμβράνης. Οι υπόλοιποι στερεοκροσσοί κινούνται αδρανειακά και στην ουσία συμπαρασύρονται από το ρεύμα κίνησης της ενδολέμφου που δημιουργεί στην ελεύθερη επιφάνεια των έσω και έξω τριχωτών κυττάρων η κίνηση των υψηλότερων στερεοκροσσών.



Εικόνα 3.3. Κάμψη των στερεοκροσσών με την επίδραση του κύματος της ενδολέμφου

Μόνο οι στερεοκροσσοί εμβυθίζονται στην ενδόλεμφο ενώ τα σώματα των τριχωτών κυττάρων βρίσκονται στο περιβάλλον της περιλέμφου. Καθώς, όμως, η ενδόλεμφος είναι πλούσια σε K^+ και φτωχή σε Na^+ , ενώ στην περίλεμφο συμβαίνει το αντίστροφο, δημιουργείται μία διαφορά δυναμικού (ενδοκοχλιακό δυναμικό) της τάξεως των +70 μέχρι +100mV εντός του κοχλιακού πόρου. Αυτή η διαφορά δυναμικού παίζει ουσιαστικό ρόλο στην δημιουργία νευρικής ώσης και διατηρείται με τη βοήθεια της αγγειώδους ταινίας, η οποία λειτουργεί ως αντλία ιόντων και είναι προσαρμοσμένη να μετακινεί K^+ προς την ενδόλεμφο και Na^+ έξω από αυτήν,

γι' αυτό και χαρακτηρίζεται ως "μπαταρία" του κοχλίου. Στο εσωτερικό των τριχωτών κυττάρων σε φάση ηρεμίας, λόγω της μειωμένης συγκέντρωσης σε K^+ , επικρατεί δυναμικό περίπου -60 mV και παρατηρείται μία σταθερή μικρή ροή K^+ από την ενδόλεμφο προς το εσωτερικό των τριχωτών κυττάρων, μέσω ειδικών διαύλων ιόντων. Όταν επιδράσει ερέθισμα, η κάμψη των στερεοοκροσών οδηγεί σε μεταβολή του αριθμού των διαύλων που παραμένουν ανοικτοί καθώς και της διαπερατότητάς τους. Έτσι, η κάμψη των στερεοσιλίων προς το ψηλότερο κινوسίλιο αυξάνει την εισροή K^+ εντός των τριχωτών κυττάρων προκαλώντας την εκπόλωση τους ενώ η αντίθετη κίνηση των στερεοσιλίων καταλήγει σε υπερπόλωση.

Η εκπόλωση των τριχωτών κυττάρων ενεργοποιεί, με την σειρά της, εξειδικευμένους υποδοχείς ιόντων Ca^{+2} , οι οποίοι βρίσκονται στη βάση των κυτταρικών σωμάτων. Το Ca^{+2} από τον εξωκυττάριο χώρο όπου βρίσκεται σε υψηλή συγκέντρωση εισέρχεται στα τριχωτά κύτταρα κι επιδρά στα προσυναπτικά κυστίδια, επιτρέποντας τη διάχυση φυσαλίδων γεμάτων με ένα χημικό νευροδιαβιβαστή, πιθανότατα ένα αμινοξύ όπως το γλουταμικό οξύ. Οι φυσαλίδες αυτές ενσωματώνονται στην κυτταρική μεμβράνη της βάσης των κυττάρων και απελευθερώνουν ποσότητα νευροδιαβιβαστή στο συναπτικό χάσμα. Η παρουσία ελεύθερου μεταβιβαστή στην περιοχή οδηγεί στο άνοιγμα των διαύλων Na^+ που βρίσκονται στις συναπτικές επιφάνειες των δενδριτών του κοχλιακού νεύρου, με αποτέλεσμα την εκπόλωση των κεντρομόλων νευρικών ινών και τη δημιουργία νευρικής ώσης προς τον εγκέφαλο. Αξίζει να σημειωθεί ότι, το ίδιο ερέθισμα προκαλεί πάντα τον ίδιο βαθμό εκπόλωσης αλλά δεν απελευθερώνεται πάντα η ίδια ποσότητα νευροδιαβιβαστή. Η αυξημένη συγκέντρωση ιόντων Ca^{+2} εντός των τριχωτών κυττάρων είναι υπεύθυνη για την ενεργοποίηση και του μηχανισμού επαναπόλωσης των τριχωτών κυττάρων με την έξοδο K^+ από το εσωτερικό τους διαμέσου διαύλων που βρίσκονται κυρίως στο πλάγιο τοίχωμα των κυτταρικών σωμάτων. Ο νευροδιαβιβαστής που απελευθερώθηκε στο συναπτικό χάσμα γρήγορα επαναπροσλαμβάνεται μέσω εξειδικευμένων μοριακών μηχανισμών ώστε να μπορεί να ξαναχρησιμοποιηθεί. Είναι προφανές ότι, εφόσον η κάμψη των στερεοσιλίων προς το κινوسίλιο προκαλεί εκπόλωση των κυττάρων και αύξηση των

νευρικών ώσεων, η αντίθετη κίνηση θα προκαλέσει υπερπόλωση και ελάττωση της νευρικής διέγερσης.

Παρά το γεγονός ότι η πλειοψηφία των κεντρομόλων νευρικών ινών συνάπτεται με τα έσω τριχωτά κύτταρα, ο αριθμός των έξω τριχωτών κυττάρων είναι τριπλάσιος. Αυτή η διαφορά στα αριθμητικά μεγέθη ανταποκρίνεται στην σημαντικότητα των έξω τριχωτών κυττάρων στη διαδικασία της δημιουργίας ηλεκτρικού νευρικού σήματος από μηχανικό ερέθισμα ή αλλιώς μηχανοηλεκτρική μετατροπή. Συγκεκριμένα, τα έξω τριχωτά κύτταρα διαθέτουν στη μεμβράνη τους την πρωτεΐνη πρεστίνη, η οποία λειτουργεί σαν κινητήρας που μεταβάλλει το μήκος τους αναλόγως του ερεθίσματος. Ερέθισμα που προκαλεί εκπόλωση βραχύνει τα κύτταρα ενώ στην φάση της υπερπόλωσης επιμηκύνονται. Αυτό αλλάζει τον τρόπο που αλληλεπιδρούν η βασική μεμβράνη με τον καλυπτήριο υμένα, οπότε μεταβάλλονται και τα χαρακτηριστικά του "ταξιδεύοντος" κύματος, το οποίο αποκτά μια πιο οξυκόρυφη διαμόρφωση, αφού ελαττώνεται το εύρος και αυξάνεται το μήκος της μέγιστης ταλάντωσης. Πρακτικά αυτό σημαίνει ότι μειώνεται ο ουδός διέγερσης της βασικής μεμβράνης τοπικά και αυξάνεται η διακριτική της ικανότητα όσον αφορά τις διάφορες συχνότητες. Δικαίως, λοιπόν, η συμπεριφορά των έξω τριχωτών κυττάρων περιγράφεται ως "κοχλιακός ενισχυτής".

3.5 Κεντρική Μετάδοση και Επεξεργασία Σήματος

Οι ακουστικοί νευρώνες είναι δίπολα νευρικά κύτταρα που δημιουργούν το ελικοειδές γάγγλιο και έχουν αποφυάδες περιφερικές (δενδρίτες) και κεντρικές (νευρίτες). Οι δενδρίτες απολήγουν στις βάσεις των τριχωτών κυττάρων και συνάπτονται στην πλειοψηφία τους με τα έσω τριχωτά και σε πολύ μικρότερο βαθμό με τα έξω τριχωτά κύτταρα. Κάθε κύτταρο μπορεί να δέχεται περισσότερες της μίας αποφυάδες ενώ συνήθως κάθε νευρική ίνα καταλήγει σε μία σύναψη. Μάλιστα, οι δενδρίτες εμφανίζουν μικρές ανατομικές διαφορές μεταξύ τους και διαχωρίζονται σε δύο τύπους. Στον τύπο I, που περιλαμβάνει πιο λεπτές ίνες που σχετίζονται περισσότερο με την κεντρομόλο οδό του νευρικού ερεθίσματος και στον τύπο II, με πιο πυκνές και παχιές ίνες που έρχονται σε σχέση με το απαγωγό σύστημα^(1,2).

Το στέλεχος του κοχλιακού νεύρου δημιουργείται από τους νευρίτες και αποτελείται από περίπου 30000 νευρικές ίνες, οι οποίες ξεκινούν από το ελικοειδές γάγγλιο και αφού εξέλθουν του έσω ακουστικού πόρου, διέρχονται από την γεφυροπαρεγκεφαλιδική γωνία και καταλήγουν στο εγκεφαλικό στέλεχος, μεταξύ γέφυρας και προμήκη, πίσω από το αιθουσαίο νεύρο. Η διάταξη των νευρικών ινών στο στέλεχος του κοχλιακού νεύρου δεν είναι τυχαία αλλά ακολουθεί συγκεκριμένο μοτίβο δημιουργώντας, στην ουσία, έναν κυλινδρικό σωλήνα η περιφέρεια του οποίου καταλαμβάνεται από ίνες της βασικής έλικας που κωδικοποιούν υψίσυχνα ερεθίσματα, ενώ το κεντρικό του τμήμα από ίνες των υπόλοιπων ελίκων που μεταφέρουν χαμηλότερης συχνότητας ώσεις. Κάθε ίνα που φθάνει στο εγκεφαλικό στέλεχος διαιρείται σε ανιόντα κλάδο που οδηγεί στον κοιλιακό κοχλιακό πυρήνα και σε κατιόντα κλάδο που καταλήγει στον αντίστοιχο ραχιαίο πυρήνα.

Όταν ένας ήχος ερεθίσει το όργανο του Corti, απελευθερώνεται νευροδιαβιβαστής στο συναπτικό χάσμα και δημιουργείται δυναμικό ενεργείας στις περιφερικές αποφυάδες. Από εκεί ξεκινά η νευρική ώση, η οποία ακολουθώντας την πορεία του κοχλιακού νεύρου καταλήγει στους κοχλιακούς πυρήνες. Οι κοχλιακοί πυρήνες είναι η αφετηρία της κεντρικής ακουστικής οδού, αποτελούνται από περίπου 100000 κύτταρα και δέχονται μόνο ομόπλευρες νευρικές ίνες, οι οποίες μάλιστα καταλήγουν σε ξεχωριστές περιοχές του πυρήνα με βάση την συχνότητά τους. Κάθε ίνα συνδέεται με μεγάλο αριθμό κυττάρων του πυρήνα τα οποία αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και εκτελούν μια αρχική διαλογή και κωδικοποίηση της ηχητικής πληροφορίας. Η νευρική οδός συνεχίζει μετά από τους κοχλιακούς πυρήνες με προορισμό το σύμπλεγμα της άνω ελαίας, μια ομάδα πυρήνων εντός του τραπεζοειδούς σώματος της γέφυρας, αφού προηγουμένως οι νευρικές ίνες χιαστούν. Στο σύμπλεγμα της άνω ελαίας καταλήγουν, λοιπόν, ίνες ομόπλευρες και ετερόπλευρες και η επεξεργασία των σημάτων που μεταφέρουν δίνει σημαντικές πληροφορίες για την ένταση και τη χρονική καθυστέρηση του ήχου στα δύο αυτιά, οπότε συντελεί στην εντόπιση του ήχου στο χώρο. Η ακουστική οδός συνεχίζει, με ενδιάμεσο σταθμό τον ραχιαίο και κοχλιακό πυρήνα του έξω λημνίσκου, προς τα οπίσθια διδύμια τα οποία περιλαμβάνουν δύο κυρίως πυρήνες, τον έξω και τον κεντρικό, με κοιλιακό και ραχιαίο τμήμα. Και στα οπίσθια διδύμια υπάρχει

στερεοτακτικότητα στην κατανομή τους νευρικών ινών με βάση το σήμα που μεταφέρουν. Έτσι, κεντρικά διατάσσονται οι ίνες των υψηλών συχνοτήτων ενώ προς την περιφέρεια αυτές των χαμηλότερων. Αφού επεξεργαστεί και ανασυνθεθεί η ακουστική πληροφορία από τα δύο αυτιά, μεταφέρεται στο έσω γονατώδες σώμα, το οποίο λειτουργικά αποτελεί τμήμα του θαλάμου και περιλαμβάνει τον κοιλιακό, τον μέσο και τον ραχιαίο πυρήνα. Εκεί θα γίνει η τελική σύνθεση και κωδικοποίηση της ακουστικής πληροφορίας πριν προωθηθεί μέσω της ακουστικής ακτινοβολίας στον ακουστικό φλοιό του εγκεφάλου.

Η κεντρομόλος ακουστική νευρική οδός κατά την ανωτέρω πορεία της διευρύνεται υπό την έννοια της αύξησης του αριθμού των νευρικών ινών. Πραγματικά, ενώ το κοχλιακό νεύρο στην απαρχή του περιλαμβάνει περίπου 30000 ίνες, η νευρική σύνδεση του έσω γονατώδους σώματος με τον φλοιό αριθμεί περισσότερες από 250000 ίνες. Αν και τα ανατομικά και λειτουργικά όρια του ακουστικού φλοιού είναι δυσδιάκριτα, ωστόσο είναι σαφές ότι καταλαμβάνει τις άνω και μέρος των εγκάρσιων κροταφικών ελίκων. Με πέντε βασικούς τύπους κυττάρων διατεταγμένων σε έξι οριζόντια πέταλα να τον αποτελούν, ο αρχέγονος ακουστικός φλοιός (περιοχές 41, 42 κατά Brodmann) είναι σε θέση να αναλύει πλήρως τις φυσικές ιδιότητες κάθε απλού ήχου αλλά αδυνατεί να ερμηνεύσει και να κατανοήσει σύνθετες ηχητικές πληροφορίες. Αυτός είναι ο ρόλος του δευτερογενή συνειρμικού φλοιού που καταλαμβάνει τις περιοχές 22, 52 κατά Brodmann.

Εκτός από την κεντρομόλο ακουστική οδό που περιγράφηκε, υπάρχει και η φυγόκεντρος (απαγωγός) νεύρωση του κοχλία ή ελαιοκοχλιακή δέσμη, η οποία περιλαμβάνει μια αλυσίδα από νευρώνες που μεταφέρουν ώσεις από τους πυρήνες του συμπλέγματος της άνω ελαίας και του τραπεζοειδούς σώματος προς τα έξω τριχωτά κύτταρα τόσο του ομόπλευρου όσο και του ετερόπλευρου κοχλία. Οι νευρώνες αυτοί καταλήγουν με τους τύπου II δενδρίτες τους στην συναπτική περιοχή και χρησιμοποιώντας ακετυλοχολίνη ως νευροδιαβιβαστή δίνουν σήμα για υπερπόλωση των έξω τριχωτών κυττάρων. Με τον τρόπο αυτόν, η κοχλιακή λειτουργία υφίσταται έναν κεντρικό έλεγχο που οδηγεί σε καλύτερο φιλτράρισμα των ηχητικών πληροφοριών και ενδεχομένως στην προστασία του οργάνου της ακοής^(1,2).

4. Η Αίσθηση της Ακοής

Αναμφισβήτητα, η ακοή αποτελεί σημαντικότερη αίσθηση για την πλήρη αντίληψη και κατανόηση του περιβάλλοντος, ενώ συνετέλεσε καθοριστικά στην δημιουργία, ανάπτυξη και πρόοδο του ανθρώπινου πολιτισμού. Πράγματι, η καταγραφή και η σύνθετη επεξεργασία ηχητικών σημάτων σε συνδυασμό με τις αυξημένες δυνατότητες του ανθρώπινου εγκεφάλου οδήγησαν στην εμφάνιση της ομιλίας, η εξέλιξη της οποίας οδήγησε την ανθρώπινη επικοινωνία σε πολύ υψηλό επίπεδο.

4.1 Η νεογνική Ακοή και η σημασία της

Η εμβρυολογική ανάπτυξη του έσω ωτός και του οργάνου του Corti το καθιστά λειτουργικό ήδη νωρίτερα από το τρίτο τρίμηνο της κύησης. Έχει διαπιστωθεί ότι ο ήχος μεταδίδεται πρωταρχικά διά του αμνιακού υγρού και ερεθίζει το έσω ους μέσω δονήσεων του εμβρυικού κρανίου ακολουθώντας την οδό της οστέινης αγωγής ⁽³⁾. Το έμβρυο φαίνεται να αντιδρά αρχικά σε χαμηλής συχνότητας ήχους (500Hz) ήδη από την 19^η εβδομάδα, ενώ η αντίληψη διευρύνεται σταδιακά προς ακόμα χαμηλότερες συχνότητες (100Hz, 250Hz), με την πλειοψηφία των εμβρύων να ανταποκρίνονται μέχρι την ηλικία των 27 εβδομάδων. Η αντίληψη ήχων υψηλότερων συχνοτήτων (1000Hz, 3000Hz) καθυστερεί μέχρι την 33^η -35^η εβδομάδα ⁽⁴⁾. Χαρακτηριστική είναι η αλλαγή του καρδιακού ρυθμού τελειόμηνων εμβρύων κατά την έκθεση τους σε διαδοχικούς ήχους φωνηέντων, καθώς και η αντίδρασή τους όταν αλλάζουν τα φωνήεντα σειρά ⁽⁵⁾.

Είναι σαφές ότι τα πρώτα ηχητικά ερεθίσματα καταγράφονται από τον εγκέφαλο στην ενδομήτρια ζωή και μάλιστα, η έκθεση του εμβρύου σε ήχους και ομιλία φαίνεται να επηρεάζει την φωνητική αντίληψή του κατά τη νεογνική ζωή. Πράγματι, έχει παρατηρηθεί ότι ακόμα και νεογνά στο 1^ο με 2^ο 24ωρο της ζωής τους αντιδρούν διαφορετικά σε ήχους φωνηέντων αναλόγως αν πρόκειται για τη μητρική τους γλώσσα, αυτήν στην οποία εκτέθηκαν κατά την ενδομήτριο ζωή τους, ή άλλη ⁽⁶⁾. Η σημασία της ηχητικής αντίληψης από πολύ πρώιμη ηλικία ενισχύεται και από την παρατήρηση ότι η ικανότητα διάκρισης της ομιλίας και κατανόησης του λόγου, για παιδιά ηλικίας μεταξύ 6 και 12 μηνών, αυξάνει κατακόρυφα όταν πρόκειται για τη μητρική γλώσσα, ενώ το ακριβώς αντίθετο συμβαίνει με οποιαδήποτε άλλη ξένη

γλώσσα ⁽⁷⁾. Φαίνεται, λοιπόν, ότι τα βρέφη που ακούν την καθομιλουμένη γλώσσα του περιβάλλοντός τους αποκτούν βελτιωμένη αντίληψη της ομιλίας πολύ πριν τα ίδια εκφέρουν τις πρώτες τους λέξεις.

Η ανάπτυξη ικανοποιητικής ομιλίας και λόγου έρχεται, λοιπόν, σε άμεση συνάρτηση με την ακουστική ικανότητα του παιδιού. Η εισροή ηχητικών πληροφοριών μέσω των ώτων προς τον εγκέφαλο είναι σημαντικότερη για τη δημιουργία της ακουστικής μνήμης και των αρχικών φωνολογικών προτύπων ήδη από την ηλικία των 6 μηνών. Αν και η διαδικασία της παραγωγής, διαμόρφωσης και εξέλιξης του προφορικού λόγου με εμπλουτισμό του λεξιλογίου, σωστή χρήση του συντακτικού και ανάπτυξη της σημασιολογίας διαρκεί μέχρι την εφηβεία, οι βάσεις δημιουργούνται πολύ νωρίς. Έχει διαπιστωθεί ότι στην περίπτωση του ακουστικού φλοιού, αλλά και του κεντρικού νευρικού συστήματος συνολικά, ισχύουν οι θεωρίες της νευροπλαστικότητας και της κριτικής περιόδου ⁽⁸⁾. Σύμφωνα με αυτές, ο ανθρώπινος εγκέφαλος εμφανίζεται πολύ πιο δεκτικός σε ερεθίσματα του περιβάλλοντος κατά τα πρώτα τρία χρόνια ζωής του, ακολουθώντας μία φθίνουσα δυναμική καθόλη την υπόλοιπη παιδική ηλικία, ενώ κατά την ενηλικίωση η νευροπλαστικότητα, αν και υπάρχει, έχει πια ελαχιστοποιηθεί ⁽⁹⁾.

Μελέτες πάνω στην συσχέτιση της ακοής και της παραγόμενης ομιλίας έδειξαν ότι ένα παιδί 3 ετών με φυσιολογική ακοή αναπαράγει 900 – 1000 λέξεις κατά μέσο όρο, τις οποίες χρησιμοποιεί για τη δημιουργία φράσεων 3 – 4 λέξεων σε αντίθεση με παιδιά ίδιας ηλικίας αλλά με διάφορου βαθμού απώλεια ακοής, τα οποία διαθέτουν σαφώς φτωχότερο λεξιλόγιο ⁽¹⁰⁾. Όταν μελετήθηκαν παιδιά 3,5 ετών, κατά τη διάρκεια μισής ώρας παιχνιδιού, διαπιστώθηκε ότι αυτά που είχαν φυσιολογική ακοή αναπαρήγαγαν περίπου 210 λέξεις με μέσο μήκος πρότασης 3,2 λέξεις, σε αντίθεση με τα παιδιά που έπασχαν από σοβαρή βαρηκοΐα, τα οποία χρησιμοποίησαν μόλις 35 διαφορετικές λέξεις σε προτάσεις μέσου μήκους 1,5 λέξεων ⁽¹¹⁾. Αυτό το χαμηλό επίπεδο λεκτικής απόδοσης των βαρήκων παιδιών είχε ευρύτερες προεκτάσεις, καθώς υστερούσαν σε σχέση με τα συνομήλικά τους και δεν ήταν σε θέση να συμμετάσχουν σε αρκετές τυπικές προσχολικές δραστηριότητες. Μάλιστα, έχειδειχθεί ότι παιδιά τα οποία στερήθηκαν επαρκών ποσοτικά και ποιοτικά λεκτικών ερεθισμάτων στα πρώτα χρόνια της ζωής τους,

όπως συμβαίνει με τα βαρήκοα παιδιά, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν ελλιπή ανάπτυξη της ομιλίας και χαμηλότερες ακαδημαϊκές επιδόσεις ήδη από την όψιμη παιδική ηλικία ⁽¹²⁾.

Οι παρατηρήσεις αυτές σταδιακά έστρεψαν τον ενδιαφέρον της παγκόσμιας επιστημονικής κοινότητας στην έρευνα επάνω στην εμφάνιση της νεογνικής βαρηκοΐας καθώς και στους τρόπους έγκαιρης διάγνωσης και αντιμετώπισής της. Η εισαγωγή εξεταστικών μεθόδων που βασίζονταν στην αξιοποίηση των ωτοακουστικών εκπομπών και των προκλητών δυναμικών του εγκεφαλικού στελέχους, που θα αναλυθούν παρακάτω, έπαιξε καθοριστικό ρόλο στην πρώιμη ανακάλυψη παιδιών που έπασχαν από βαρηκοΐα και τα οποία παλαιότερα θα παρέμεναν αδιάγνωστα μέχρι η αλλαγή στην κοινωνική τους συμπεριφορά να έδινε τις πρώτες ενδείξεις του προβλήματος. Εξάλλου, μελέτες τεκμηρίωσαν ότι η γρήγορη διάγνωση και η άμεση τοποθέτηση του κατάλληλου ακουστικού βοηθήματος σε βαρήκοα παιδιά μέχρι την ηλικία των 6 μηνών, οδηγούσε σε πολύ καλύτερες λεκτικές επιδόσεις σε σύγκριση με παιδιά που διαγνώσθηκαν και αντιμετωπίσθηκαν αργότερα ⁽¹³⁾. Μάλιστα, διαπιστώθηκε ότι, αν το ζητούμενο ήταν η επαρκής ανάπτυξη λόγου και ομιλίας, τότε όσο λιγότερο χρονικό διάστημα στερούταν το παιδί ακουστικών πληροφοριών τόσο καλύτερο το τελικό φωνητικό αποτέλεσμα ⁽¹⁴⁾.

Εάν πρόκειται για σοβαρού βαθμού βαρηκοΐα ή κώφωση, τότε η γρήγορη διάγνωσή της θα βοηθήσει ώστε να τοποθετηθεί έγκαιρα στο παιδί κοχλιακό εμφύτευμα και να ξεκινήσει η ακουστική προσαρμογή του. Βέβαια, η κοχλιακή εμφύτευση συνιστάται να γίνεται στις αρχές του 2^{ου} έτους ζωής καθώς έχει παρατηρηθεί ότι και οι επιπλοκές της χειρουργικής επέμβασης σε μικρότερα του έτους παιδιά είναι περισσότερες αλλά και δεν έχει προκύψει κάποιο κέρδος στην γλωσσική ανάπτυξη σε παιδιά στα οποία τοποθετήθηκε κοχλιακό εμφύτευμα μεταξύ 6 και 12 μηνών, σε σχέση με αυτά που χειρουργήθηκαν μεταξύ 12 και 24 μηνών ⁽¹⁵⁾. Ωστόσο, η καταλληλότερη ηλικία για τοποθέτηση κοχλιακού εμφυτεύματος εξακολουθεί να είναι υπό διερεύνηση, με πολλές αντικρουόμενες απόψεις όσο προκύπτουν νέα δεδομένα.

Συμπερασματικά, η έγκαιρη διάγνωση απώλειας της ακοής ήδη από τη νεογνική ηλικία, δίνει τη δυνατότητα να δρομολογηθούν όλες οι κατάλληλες θεραπευτικές και εκπαιδευτικές δράσεις, που θα οδηγήσουν σε ικανοποιητικούς αναπτυξιακούς δείκτες, όσον αφορά στην αντίληψη της ομιλίας και την εκφορά του λόγου, μέχρι την ηλικία των 3 ετών ⁽¹⁶⁾.

4.2 Ταξινόμηση Απώλειας Ακοής

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization, WHO), ως απώλεια ακοής ή βαρηκοΐα χαρακτηρίζεται η οποιουδήποτε βαθμού ή αιτιολογίας ελάττωση της ακουστικής ικανότητας τουλάχιστον στο ένα αυτί. Η πλήρης απώλεια της ακοής αμφοτερόπλευρα περιγράφεται ως κώφωση. Η ταξινόμηση της ακουστικής ικανότητας έχει ως εξής:

Βαθμός	Ένταση Ήχου (dB)
Φυσιολογική ακοή	<25
Ήπιου Βαθμού	26 – 40
Μέτριου Βαθμού	41 – 60
Σοβαρού Βαθμού	61 – 80
Έντονου Βαθμού (πρακτική κώφωση)	>81

Ωστόσο, στην περίπτωση της παιδικής βαρηκοΐας ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας προτείνει την εξής ταξινόμηση ⁽¹⁷⁾:

Βαθμός	Ένταση Ήχου (dB)
Φυσιολογική ακοή	<25
Ήπιου Βαθμού	26 – 30
Μέτριου Βαθμού	31 – 60
Σοβαρού Βαθμού	61 – 80
Έντονου Βαθμού (πρακτική κώφωση)	>81

Η απώλεια ακοής χαρακτηρίζεται ως ανικανότητα (Disabling Hearing Loss, DHL) σε ενήλικες (>15 ετών) όταν ξεπερνά τα 40dB στο αυτί με την καλύτερη ακοή, ενώ όσον αφορά τα παιδιά (0 – 14 ετών) όταν υπερβαίνει τα 30dB. Σύμφωνα με τα τελευταία συγκεντρωτικά δεδομένα, υπολογίζεται ότι υπάρχουν παγκοσμίως περίπου 360 εκατομμύρια τέτοιοι ασθενείς (5,3% του παγκόσμιου πληθυσμού) εκ των οποίων 32 εκατομμύρια είναι παιδιά (9% των ασθενών) ⁽¹⁸⁾.

Η βαρηκοΐα ταξινομείται πέραν του βαθμού και με βάση την αιτιολογία της απώλειας της ακοής. Έτσι αναλόγως το τμήμα της ακουστικής οδού που πάσχει ξεχωρίζουμε τις εξής:

Βαρηκοΐα Αγωγιμότητας: οφείλεται σε ατέλειες του συστήματος αγωγής του ήχου προς τον κοχλία, δηλαδή προκαλείται από παθήσεις που βλάπτουν το έξω και το μέσο ους.

Νευροαισθητήρια Βαρηκοΐα: οφείλεται σε ελλιπή νευρική επεξεργασία και μεταφορά του ακουστικού σήματος από το όργανο της ακοής μέχρι τον ακουστικό φλοιό. Η αγωγή του ήχου έως τον κοχλία είναι φυσιολογική.

Μικτή Βαρηκοΐα: πρόκειται για το αποτέλεσμα της συνύπαρξης βλάβης τόσο στην αγωγή όσο και στην επεξεργασία του ήχου.

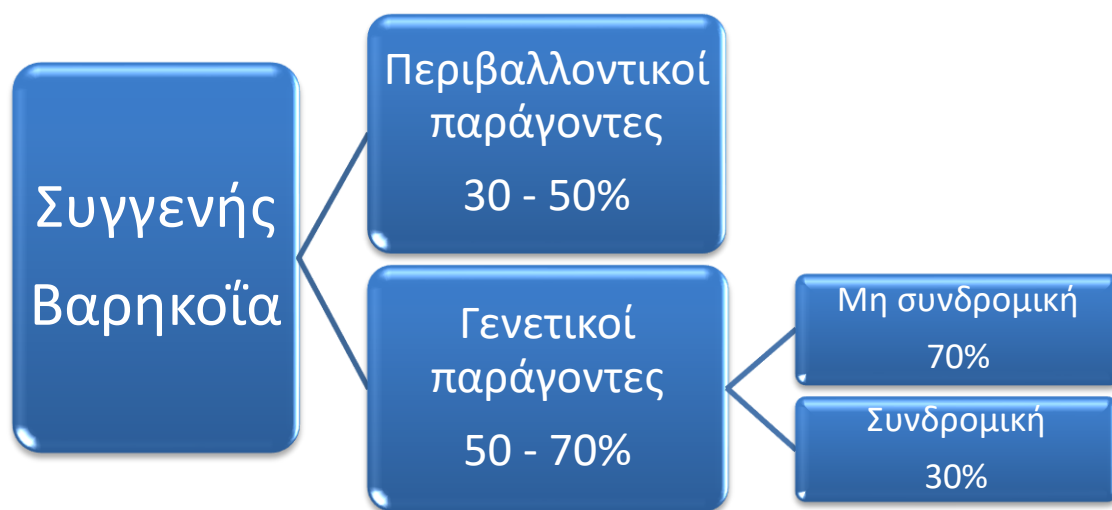
4.3 Συγγενής - Νεογνική Βαρηκοΐα

Χρειάστηκαν πολλές δεκαετίες μέχρις ότου η επιστημονική κοινότητα να αναγνωρίσει και να κατανοήσει σε βάθος τον ρόλο της νεογνικής ακοής στην μετέπειτα ανάπτυξη του παιδιού. Πλέον η νεογνική βαρηκοΐα θεωρείται από τις πιο σημαντικές και συχνές συγγενείς παθήσεις των αισθητηρίων οργάνων.

Η επίπτωση της σοβαρής, μη αναστρέψιμης, συγγενούς, αμφοτερόπλευρης, νευροαισθητήριας βαρηκοΐας στον γενικό πληθυσμό υπολογίζεται περίπου στο 1-3‰⁽¹⁹⁾ ενώ 0,6‰ πάσχουν από σοβαρή μονόπλευρη βαρηκοΐα. Αυτό σημαίνει ότι ένα έως τρία νεογνά σε κάθε χίλιες γεννήσεις υγιών τελειόμηνων θα χρειαστούν άμεση παρέμβαση προκειμένου να μην στερηθούν γλωσσικών ικανοτήτων και να ενσωματωθούν ομαλά στην κοινωνία των ακουόντων. Η ανάγκη αυτή γίνεται πιο έκδηλη σε περιπτώσεις νεογνών που νοσηλεύονται σε Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας και θεωρούνται υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη βαρηκοΐας. Πράγματι σε αυτήν την κατηγορία νεογνών η επίπτωση δεκαπλασιάζεται και κυμαίνεται από 2% έως 5%⁽²⁰⁾, ποσοστό ιδιαίτερα υψηλό που καθιστά επιτακτικό τον έλεγχο και την προσπάθεια εντοπισμού των πιθανώς πασχόντων νεογνών.

Η συγγενής και νεογνική βαρηκοΐα θεωρείται ότι οφείλεται είτε σε γενετικούς κληρονομικούς, είτε σε εξωγενείς περιβαλλοντικούς παράγοντες που έδρασαν κατά την προγεννητική (εμβρυική) ή περιγεννητική (τοκετός και πρώιμη νεογνική)

περίοδο. Οι γενετικοί παράγοντες ευθύνονται για περίπου 50% - 70% των περιπτώσεων συγγενούς βαρηκοΐας ενώ για το υπόλοιπο 30% -50% ενοχοποιούνται εξωγενείς παράγοντες. Όσον αφορά τους γενετικούς παράγοντες, σε ποσοστό περίπου 30% σχετίζονται με κάποια μορφή συνδρόμου, που μαζί με ένα σύνολο βλαβών μορφολογικών και λειτουργικών περιλαμβάνουν και βαρηκοΐα, ενώ το υπόλοιπο 70% αφορά σημειακές μεταλλάξεις και μη-συνδρομική νεογνική βαρηκοΐα ⁽²¹⁾.



Αξίζει να σημειωθεί ότι σε ένα ποσοστό που μπορεί να αγγίζει το 25% των περιπτώσεων, η αιτία που προκάλεσε τη βαρηκοΐα δεν εντοπίζεται σαφώς αλλά πιθανολογούνται γενετικοί παράγοντες ⁽²²⁾. Αυτό οφείλεται σε ελλιπές ιστορικό και προγεννητική παρακολούθηση της μητέρας, καθώς και στην αντικειμενική δυσκολία εντοπισμού κυρίως σημειακών μεταλλάξεων που μπορεί να είναι υπεύθυνες για την ακουστική βλάβη.

4.4 Καθολικός Νεογνικός Έλεγχος Ακοής (ΚΝΕΑ)

Τις τελευταίες δεκαετίες το ενδιαφέρον τόσο της επιστημονικής κοινότητας όσο και των κρατικών δομών στράφηκε προς την κατεύθυνση της αναζήτησης αποτελεσματικών τακτικών έγκαιρης αναγνώρισης πασχόντων παιδιών με απώτερο σκοπό την όσο το δυνατόν πιο άμεση παρέμβαση προς αποφυγή δημιουργίας λεκτικού ελλείμματος.

Στην προσπάθεια αυτή καθοριστικό ρόλο έπαιξε η εισαγωγή των μεθόδων καταγραφής της έκλυσης των ωτοακουστικών εκπομπών (OtoAcoustic Emissions-OAEs) καθώς και των αυτοματοποιημένων προκλητών δυναμικών του εγκεφαλικού στελέχους (automated Auditory Brainstem Responses-aABRs). Ήδη από το 1990, σε αρκετές πολιτείες των ΗΠΑ αλλά και στην Ευρώπη, είχαν αρχίσει να χρησιμοποιούνται συστηματικά οι νέες αυτές εξεταστικές μέθοδοι, για τον έλεγχο της ακοής των νεογνών που νοσηλεύονταν στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας και ανήκαν στην ομάδα υψηλού κινδύνου για εμφάνιση συγγενούς βαρηκοΐας. Πράγματι, τα νεογνά αυτά διατρέχουν 10-20 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη σοβαρού βαθμού βαρηκοΐας σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Ωστόσο η επικέντρωση του ελέγχου μόνον σε αυτήν την κατηγορία παιδιών γρήγορα απεδείχθη προβληματική καθώς απέτυχε να αναγνωρίσει τουλάχιστον τις μισές περιπτώσεις συγγενούς βαρηκοΐας, καθώς ένα ποσοστό 50% των πασχόντων δεν εμφανίζουν κανέναν αναγνωρίσιμο παράγοντα υψηλού κινδύνου. Ήταν πλέον προφανές το γεγονός ότι χρειαζόταν μία ευρύτερη στρατηγική ανίχνευσης και ελέγχου όλων των νεογνών - και αυτών που ανήκαν στην ομάδα υψηλού κινδύνου αλλά και των υγιών τελειόμηνων - προκειμένου να διαγνωσθεί και να προχωρήσει σε θεραπευτική αντιμετώπιση όσο το δυνατόν μεγαλύτερο ποσοστό βαρήκων παιδιών.

Προκειμένου να καθιερωθεί μια δοκιμασία διαλογής (screening test) για οποιαδήποτε πάθηση θα πρέπει κατ' αρχάς να πρόκειται για σοβαρή και αρκετά συχνή πάθηση, για την οποία υπάρχουν σαφή διαγνωστικά κριτήρια, με μεθόδους επιβεβαίωσης της διάγνωσης, και θεραπεία. Πολύ σημαντική είναι η διαπίστωση ότι ο καταλληλότερος χρόνος για εφαρμογή της θεραπείας είναι προγενέστερος του

χρόνου που συνήθως διαγιγνώσκεται η πάθηση. Τέλος, καθώς η εφαρμογή ενός προγράμματος διαλογής απαιτεί οικονομικούς πόρους και ανθρώπινο δυναμικό, θα πρέπει το όφελος σε ατομικό και κοινωνικοοικονομικό επίπεδο από την έγκαιρη διάγνωση και παρέμβαση να αντισταθμίζει τα προβλήματα που θα δημιουργούσε η καθυστερημένη αντιμετώπιση. Η συγγενής βαρηκοΐα, όντας η πιο συχνή αισθητηριακή πάθηση με τεράστιες επιπτώσεις στην ομιλία και την κοινωνική ενσωμάτωση του παιδιού, αλλά και με δυνατότητα γρήγορης διάγνωσης και αποτελεσματικής αντιμετώπισης, πληροί όλες τις παραπάνω προϋποθέσεις.

Βάσει των παραπάνω δεδομένων καθιερώθηκε τα τελευταία 20 χρόνια ο Καθολικός Νεογνικός Έλεγχος Ακοής (Universal Newborn Hearing Screening) υπό την καθοδήγηση των κατευθυντήριων οδηγιών της Joint Committee on Infant Hearing (JCIH) ώστε να εφαρμόζονται σε όλα τα κέντρα ελέγχου κοινά πρωτόκολλα εξέτασης και να μπορούν να εξάγονται μακροπρόθεσμα θεωρητικά και κλινικά αξιοποιήσιμα συμπεράσματα που θα συμβάλλουν στη βελτίωση των προγραμμάτων διαλογής ⁽²³⁾. Στην αναθεώρηση των οδηγιών της το 2007, η JCIH έθεσε ως βασικούς στόχους:

- Όλα τα νεογνά θα πρέπει να υποβάλλονται σε αξιολόγηση της ακοής με τη χρήση των ηλεκτροφυσιολογικών μεθόδων μέχρι τον 1^ο μήνα ζωής.
- Όσα νεογνά αποτύχουν στην αρχική δοκιμασία διαλογής και στην επανεξέταση θα πρέπει να παραπέμπονται για ολοκληρωμένο ακοολογικό έλεγχο με σκοπό να έχει διαγνωσθεί οποιαδήποτε απώλεια ακοής μέχρι την ηλικία των 3 μηνών.
- Τέλος, τα παιδιά με διαγνωσμένο πρόβλημα ακοής θα πρέπει να δέχονται θεραπευτική παρέμβαση το αργότερο μέχρι τον 6^ο μήνα.

Σε όλα τα στάδια του screening θεωρείται επιβεβλημένη η πλήρης ενημέρωση και η συγκατάθεση των γονέων ή των φροντιστών για τη διαδικασία της εξέτασης καθώς και για τα αποτελέσματά της. Όλες οι εξετάσεις θα πρέπει να εκτελούνται από εξειδικευμένο προσωπικό με τεχνογνωσία, ενώ στη διαδικασία της θεραπευτικής παρέμβασης θα πρέπει να υπάρχει διεπιστημονική συνεργασία μεταξύ των εμπλεκόμενων γιατρών, λογοθεραπευτών και νοσηλευτικού προσωπικού.

Σημαντικότατο στοιχείο της αναθεώρησης των οδηγιών ήταν η εισαγωγή της Ακουστικής Νευροπάθειας μέσα στο κλινικό φάσμα της παιδικής βαρηκοΐας. Αυτό οδήγησε στην πρόταση δύο διαφορετικών πρωτοκόλλων εξέτασης των νεογνών, διαχωρίζοντας την εξέταση διαλογής στα υγιή παιδιά του μαιευτηρίου από αυτήν στα παιδιά της MENN. Η αιτία ήταν η αυξημένη επίπτωση Ακουστικής Νευροπάθειας στα παιδιά της MENN και ο κίνδυνος να μείνει αδιάγνωστη η πάθηση εάν χρησιμοποιείτο κοινό πρωτόκολλο εξέτασης. Πράγματι, στην περίπτωση της Ακουστικής νευροπάθειας, όπως θα αναλύσουμε παρακάτω, η βλάβη είναι οπισθοκοχλιακή και χαρακτηρίζεται από φυσιολογική έκλυση ωτοακουστικών εκπομπών με διαταραγμένα ή εντελώς απόντα τα προκλητά δυναμικά του εγκεφαλικού στελέχους.

Έτσι, το screening test στα νεογνά χωρίς ιδιαίτερους παράγοντες κινδύνου που δεν χρειάστηκαν νοσηλεία στη MENN περιλαμβάνει αρχική εξέταση με OAEs και επί αποτυχίας επανεξέταση με aABRs, εάν είναι δυνατό πριν την έξοδο από το μαιευτήριο. Απεναντίας στην περίπτωση νεογνών που χρήζουν νοσηλεία σε MENN, τα aABRs θεωρούνται η βασική εξέταση διαλογής, συνοδευόμενα συνήθως από εξέταση με OAEs. Με τον τρόπο αυτό εξασφαλίζεται ότι δε θα υπάρξουν υψηλού κινδύνου παιδιά με Ακουστική Νευροπάθεια που εσφαλμένα θα είχαν θεωρηθεί ότι διέθεταν φυσιολογική ακοή εάν εξετάζονταν μόνο με OAEs. Τα παιδιά που αποτυγχάνουν και στην επανεξέταση με aABRs παραπέμπονται απευθείας σε εξειδικευμένο ακοολογικό εργαστήριο για να υποβληθούν σε ενδελεχή έλεγχο της ακουστικής τους ικανότητας⁽²⁴⁾.

Η JCIH, σε μια προσπάθεια να καθορίσει ποια παιδιά βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν παιδική βαρηκοΐα - ακόμα και αν πρόκειται για μικρού ή μεσαίου βαθμού - καθώς και για να ταυτοποιήσει τις περιπτώσεις εκείνες που μπορεί να παρουσιαστεί όψιμη απώλεια ακοής, διαρκώς ανανεώνει τη λίστα των παραγόντων κινδύνου, η οποία από το 2007 έχει διαμορφωθεί ως εξής:

1. Υποψία γονέων για αναπτυξιακή διαταραχή σε σχέση με την ομιλία και την ακοή.
2. Οικογενειακό ιστορικό μόνιμης παιδικής βαρηκοΐας.

3. Νοσηλεία στη MENN > 5 ημέρες ή ανάγκη για εξωσωματική κυκλοφορία, μηχανικό αερισμό, έκθεση σε ωτοτοξικά φάρμακα και υπερχολερυθριναιμία στα όρια αφαιμαξομετάγγισης ανεξαρτήτως διάρκειας νοσηλείας.
4. Ενδομήτριες λοιμώξεις από τοξόπλασμα, ερυθρά, κυτταρομεγαλοϊό, έρπητα, σύφιλη (TORCHS).
5. Κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες που περιλαμβάνουν το έξω ους και το κροταφικό οστό.
6. Φυσικά ευρήματα – στίγματα χαρακτηριστικά συνδρόμων που προκαλούν απώλεια ακοής.
7. Σύνδρομα που σχετίζονται με πρώιμη ή καθυστερημένη εμφάνιση βαρηκοΐας όπως Usher, Waardenburg, Pendred, Alport, Jervell and Lange-Nielsen.
8. Νευροεκφυλιστικές παθήσεις όπως τα σύνδρομα Hunter και Charcot-Marie-Tooth και η αταξία του Friedrich.
9. Εργαστηριακά επιβεβαιωμένες ιογενείς ή βακτηριακές λοιμώξεις που συνδέονται με εμφάνιση νευροαισθητήριας βαρηκοΐας, όπως η μηνιγγίτιδα.
10. Κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις και κατάγματα κροταφικού ή βάσεως κρανίου.
11. Χημειοθεραπεία.

Η εφαρμογή προγραμμάτων KNEA στις αναπτυγμένες αλλά και σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες έχει αλλάξει ουσιαστικά τον τρόπο διάγνωσης και αντιμετώπισης της νεογνικής βαρηκοΐας με πολλαπλές θετικές επιπτώσεις σε ατομικό αλλά και ευρύτερο κοινωνικό επίπεδο. Οι μέθοδοι των OAEs και aABRs θεωρούνται ασφαλείς, αποτελεσματικές και μη δαπανηρές αναλογικά με το κόστος εκπαίδευσης των βαρήκων ατόμων. Πράγματι στις ΗΠΑ, το κόστος που βαρύνει τις κρατικές δομές μόνο για την κάλυψη των εκπαιδευτικών αναγκών ενός παιδιού με καθυστερημένη διάγνωση βαρηκοΐας ανέρχεται στα 38000-240000 δολάρια μέχρι την ολοκλήρωση της δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης, ενώ αν συνυπολογίσουμε τις

δαπάνες περίθαλψης και επιδομάτων ανεργίας – καθώς σχεδόν 50% των βαρήκοων ατόμων δεν ολοκληρώνουν την υποχρεωτική εκπαίδευση – τότε το συνολικό κόστος ξεπερνά το 1 εκατομμύριο δολάρια ^(25,26). Πλέον 43 πολιτείες των ΗΠΑ έχουν καταρτίσει νομοθετικό πλαίσιο για τον υποχρεωτικό έλεγχο της νεογνικής ακοής επιτυγχάνοντας κάλυψη του 95% των γεννήσεων. Ως αποτέλεσμα έχει υπάρξει μια σημαντική μείωση στο μέσο χρόνο διάγνωσης της νεογνικής βαρηκοΐας από τους 20 μήνες στους 2 πρώτους μήνες ζωής ⁽²⁷⁾. Στην Ευρώπη τουλάχιστον 20 χώρες έχουν εντάξει τον ΚΝΕΑ μεταξύ των προγραμμάτων ελέγχου νεογνών ενώ σε 10 από αυτές, μεταξύ των οποίων η Ισπανία, η Δανία, η Γερμανία και η Ολλανδία, είναι υποχρεωτικός και διενεργείται σε όλες τις μαιευτικές κλινικές.

4.5 Ακουστική Νευροπάθεια

Πρόκειται για μία σχετικά πρόσφατα ανακαλυφθείσα παθολογία της ακουστικής αντίληψης με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά γνωρίσματα αλλά και πολλές άγνωστες ακόμα πτυχές, που αποτελούν ενεργό πεδίο έρευνας τα τελευταία 20 χρόνια. Τόσο το προφίλ των ασθενών όσο και οι προτεινόμενες θεωρίες παθογένεσης εμφανίζουν μεγάλη ετερογένεια, με ποικίλους αιτιολογικούς παράγοντες να έχουν ενοχοποιηθεί, ενώ έντονος παραμένει και ο προβληματισμός για το ποια θεραπεία θα ήταν καταλληλότερη και σε ποιους ασθενείς.

Η Ακουστική Νευροπάθεια περιγράφηκε το 1996 ως μία μορφή νευροαισθητήριας βαρηκοΐας μετρίου έως και σοβαρού βαθμού που χαρακτηρίζεται από φυσιολογική έκλυση ωτοακουστικών εκπομπών και διαταραχή ή πλήρη απουσία των προκλητών δυναμικών του εγκεφαλικού στελέχους. Οι φυσιολογικές ωτοακουστικές εκπομπές, όπως θα αναλύσουμε παρακάτω, δηλώνουν ικανοποιητική λειτουργία των έξω τριχωτών κυττάρων του κοχλίου, ενώ αντιστοίχως η φυσιολογική παρουσία προκλητών δυναμικών αντανakλά την συνολική ακεραιότητα της ακουστικής νευρικής οδού με έμφαση στην οπισθοκοχλιακή πορεία του ακουστικού νεύρου (VIII). Οι Starr et al το 1996 παρατήρησαν σε 10 ασθενείς, παιδιά και νεαρούς ενήλικες χωρίς κανένα νευρολογικό ιστορικό αλλά με βασική κλινική εκδήλωση τη δυσκολία κατανόησης της ομιλίας, ότι κατά τις ηλεκτροφυσιολογικές μετρήσεις

επιδείκνυαν φυσιολογική λειτουργία των έξω τριχωτών κυττάρων και βλάβη στο ακουστικό νεύρο. Μάλιστα, η δυσκολία στη διάκριση ήταν δυσανάλογη του βαθμού βαρηκοΐας τους ⁽²⁸⁾ ενώ χειροτέρευε ακόμη περισσότερο σε θορυβώδες περιβάλλον. Ανάλογες παρατηρήσεις είχαν γίνει παλαιότερα από τους Davis και Hirsh (1979) οι οποίοι εκτίμησαν ότι ένας στους 200 βαρήκοους φέρει τα χαρακτηριστικά της νέας αυτής πάθησης, καθώς και το 1980 από τους Worthington και Peters, οι οποίοι διαπίστωσαν σε 4 ασθενείς με ακοομετρικά χρήσιμη ακοή, την διαταραχή των προκλητών δυναμικών χωρίς κανένα άλλο νευρολογικό σύμπτωμα ⁽²⁹⁾. Ο όρος "Ακουστική Νευροπάθεια" αποδόθηκε από τους Starr et al οι οποίοι βασίστηκαν στην παρατήρηση ότι 8 από τους 10 ασθενείς τους παρουσίασαν μεταγενέστερα της ακουστικής τους βλάβης και περιφερική νευροπάθεια, είτε σε έδαφος κληρονομικής προδιάθεσης είτε με σποραδική κατανομή ⁽²⁸⁾.

Η περιφερική νευροπάθεια χαρακτηρίζεται από έκπτωση της λειτουργίας των περιφερικών νεύρων που μπορεί να οφείλεται σε κληρονομικά αίτια, όπως για παράδειγμα στην περίπτωση του συνδρόμου Charcot-Marie-Tooth, όπου συγκεκριμένες γονιδιακές μεταλλάξεις επηρεάζουν την παραγωγή μυελίνης στα κύτταρα Schwann ⁽³⁰⁾, αλλά και επίκτητα μεταβολικά, τοξικά, φλεγμονώδη και αυτοάνοσα αίτια όπως το σύνδρομο Guillain-Barre ⁽³¹⁾. Ωστόσο, ενώ διαφαίνεται αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της ακουστικής και της περιφερικής νευροπάθειας, μόνο το 1/3 των ασθενών με περιφερική θα εμφανίσουν και ακουστική νευροπάθεια. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με παρατηρήσεις που περιέγραφαν τη μη συγχρονισμένη λειτουργία των νευρώνων του κοχλιακού νεύρου σε διάφορες θέσεις της ακουστικής οδού, από τον κοχλία μέχρι το εγκεφαλικό στέλεχος, οδήγησε στην αναθεώρηση του ονόματος σε "ακουστική νευροπάθεια / δυσυγχρονία" (Auditory Neuropathy / Auditory Dys-synchrony, AN/AD) ⁽³²⁾, ενώ σταδιακά καθιερώθηκε και ο ευρύτερος όρος της "διαταραχής στο φάσμα της ακουστικής νευροπάθειας" (Auditory Neuropathy Spectrum Disorder, ANSD).

Η διαρκής μελέτη πάνω στα χαρακτηριστικά, την παθοφυσιολογία και την αντιμετώπιση της ακουστικής νευροπάθειας δείχνει ότι δεν πρόκειται για σπάνια πάθηση και ότι προσβάλλει μεγάλο ηλικιακό φάσμα. Έχει υπολογισθεί ότι ευθύνεται για περίπου 8% των νέων περιπτώσεων παιδικής βαρηκοΐας ετησίως ⁽³³⁾,

ενώ το ποσοστό των παιδιών με μόνιμη απώλεια ακοής που τελικά θα διαγνωσθούν με ακουστική νευροπάθεια κυμαίνεται από 2 έως και 15% ^(34,35). Όσον αφορά τον πληθυσμό των παιδιών που ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου για εμφάνιση απώλειας ακοής, όπως είναι τα νεογνά που νοσηλεύονται στη ΜΕΝΝ, μελέτες έδειξαν ότι το αντίστοιχο ποσοστό κυμαίνεται από 0,2 έως 4% ^(36,37). Η ακουστική νευροπάθεια θεωρείται ότι έχει ευρεία ηλικιακή κατανομή από την νεογνική έως και τη μέση ηλικία, αλλά μόνο το 25% των ασθενών θα παρουσιάσουν συμπτώματα μετά την ηλικία των 10 ετών ⁽³⁸⁾. Η παρατήρηση αυτή είναι αμφισβητούμενη διότι, μπορεί όντως να υποδηλώνει ότι η ακουστική νευροπάθεια είναι πιο συχνή στην παιδική ηλικία, αλλά ενδέχεται να οφείλεται και στο γεγονός ότι μέσω του καθολικού ελέγχου νεογνικής ακοής είναι πιο πιθανό να ανακαλυφθεί η παθολογία από πολύ μικρή ηλικία, καθώς και στο ότι περιπτώσεις βαρηκοΐας σε ενήλικες δεν καταλήγουν ποτέ σε διεξοδική διερεύνηση ώστε να αποκαλυφθεί η ακουστική νευροπάθεια ⁽³⁹⁾. Πάντως γεγονός παραμένει το ότι με βάση τον χρόνο εμφάνισης των συμπτωμάτων, οι ασθενείς διαχωρίζονται σε δύο κατηγορίες: αυτούς που θα νοσήσουν στην πρώιμη παιδική ηλικία και αυτούς που θα παρουσιάσουν καθυστερημένα τα συμπτώματα στην εφηβεία ή στην ενήλικη ζωή.

Η ακουστική νευροπάθεια όπως προαναφέραμε είναι μορφή βαρηκοΐας στην οποία ο κοχλιακός ενισχυτής, δηλαδή τα έξω τριχωτά κύτταρα, παραμένουν ανέπαφα ενώ είναι διαταραγμένη η λειτουργία της κεντρομόλου ακουστικής οδού. Με τη βοήθεια της εφαρμογής των ηλεκτροφυσιολογικών μεθόδων έχουν καθορισθεί τα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά και κριτήρια για τη διάγνωση ⁽⁴⁰⁾:

- Νευροαισθητήρια απώλεια ακοής, μονόπλευρη ή συνήθως αμφοτερόπλευρη, ανεξαρτήτως βαθμού.
- Φυσιολογική έκλυση ωτοακουστικών εκπομπών και/ή κοχλιακών μικροφωνικών δυναμικών.
- Απουσία ή διαταραγμένη έκλυση ακουστικών προκλητών δυναμικών.
- Ασυμβατότητα μεταξύ της διάκρισης της ομιλίας και του τονικού ακοογράμματος.

- Απουσία ομόπλευρων και ετερόπλευρων ακουστικών αντανακλαστικών.

Παρόλο που τα αποτελέσματα των ηλεκτροφυσιολογικών μετρήσεων παραπέμπουν σε αμιγώς οπισθοκοχλιακή βλάβη, μέχρι στιγμής δεν έχει εντοπισθεί με ακρίβεια η θέση της, ενώ είναι πιθανό να υπάρχουν διαφορετικές εντοπίσεις της παθολογίας σε κάθε περιστατικό και το γεγονός αυτό να εξηγεί και την ετερογένεια των κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών ⁽³⁹⁾. Πολλοί μελετητές υποστηρίζουν ότι εστίες βλάβης μπορούν να εντοπιστούν σε οποιοδήποτε σημείο της νευρικής ακουστικής οδού από τα έσω τριχωτά κύτταρα, τις συνάψεις των έσω τριχωτών κυττάρων με τους νευράξονες του ακουστικού νεύρου ή το ίδιο το ακουστικό νεύρο μέχρι τον ακουστικό φλοιό ⁽⁴¹⁾. Ωστόσο, δεν υπάρχει αξιόπιστη μέθοδος η οποία να αναγνωρίζει με σαφήνεια το πάσχον τμήμα της ακουστικής οδού και να μπορεί να δώσει χρήσιμες πληροφορίες για τη διαφοροδιάγνωση μεταξύ νευροπάθειας και δυσυγχρονίας.

Πρόσφατες έρευνες στον τομέα της νευροακτινολογίας, όσον αφορά τα απεικονιστικά ευρήματα στο έσω ους, στην πορεία του ακουστικού νεύρου και στο εγκεφαλικό παρέγχυμα, αναφέρουν σημαντικές διαφοροποιήσεις από την φυσιολογική ανατομία της περιοχής σε παιδιά τόσο με νευροαισθητήρια βαρηκοΐα όσο και με ακουστική νευροπάθεια. Συγκεκριμένα, σχεδόν το 65% των παιδιών με ακουστική νευροπάθεια εμφάνισαν τουλάχιστον μία ανατομική ανωμαλία στον έλεγχο με μαγνητική τομογραφία, με πιο συχνά εμφανιζόμενη (28%) τη διαταραχή του κοχλιακού νεύρου (cochlear nerve deficit– CND) ⁽⁴²⁾. Σε προηγούμενη μελέτη, η ίδια ομάδα ερευνητών είχε υπολογίσει ότι 18% των παιδιών με ακουστική νευροπάθεια εμφάνιζαν έλλειμμα κοχλιακού νεύρου ⁽⁴¹⁾. Επί αναγνώρισης παθολογικών ευρημάτων στην MRI, οι ερευνητές προχωρούσαν σε έλεγχο με CT όπου διαπίστωσαν ότι 54% του υπό εξέταση πληθυσμού εμφάνιζε παθολογικά ευρήματα όπως μικρό εύρος έσω ακουστικού πόρου, όμως υπήρχαν αντικειμενικές δυσκολίες στον προσδιορισμό της ακεραιότητας του κοχλιακού νεύρου. Γ' αυτό και συστήνουν τη διεξαγωγή MRI αντί CT ως αρχικό απεικονιστικό έλεγχο σε παιδιά με ακουστική νευροπάθεια ⁽⁴²⁾. Η αξονική τομογραφία προτείνεται ως συμπληρωματική εξέταση στην περίπτωση που το ιστορικό του ασθενούς ή τα

ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας δημιουργούν υποψίες για ενδεχόμενες διεγχειρητικές επιπλοκές κατά την κοχλιακή εμφύτευση ⁽⁴³⁾.

Πολλοί παράγοντες, τόσο εξωγενείς όσο και γενετικοί, έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση της ακουστικής νευροπάθειας, με πιο συχνούς την υπερχολερυθριναιμία και την ανοξία, οι οποίοι ανευρίσκονται στο ατομικό ιστορικό σε περισσότερα από τα μισά παιδιά που διαγιγνώσκονται με την πάθηση ^(44,45). Αν και η αύξηση των επιπέδων χολερυθρίνης στα νεογνά και ιδιαίτερα στα πρόωρα είναι συνηθισμένο φαινόμενο που αποδίδεται στην ανωριμότητα της μεταβολικής δραστηριότητας του ήπατος, οι πολύ υψηλές τιμές έμμεσης χολερυθρίνης, που μπορεί να οδηγήσουν και σε αφαιμαξομετάγγιση, ενδέχεται να προκαλέσουν μόνιμες βλάβες στο κεντρικό νευρικό σύστημα ⁽⁴⁶⁾. Μάλιστα, η ακουστική οδός φαίνεται να είναι η πιο ευπαθής νευρική περιοχή στην τοξική επίδραση της χολερυθρίνης, σε σημείο που κάποιοι ερευνητές να προτείνουν τον ακοολογικό έλεγχο των νεογνών ως τρόπο έγκαιρης αναγνώρισης της νευροτοξικότητας λόγω υπερχολερυθριναιμίας ⁽⁴⁷⁾. Ανάμεσα στους εξωγενείς παράγοντες που έχουν συσχετισθεί με την ακουστική νευροπάθεια περιλαμβάνονται η προωρότητα, λοιμώξεις όπως η μηνιγγίτιδα και η παρωτίτιδα καθώς και η χρήση ωτοτοξικών φαρμάκων όπως οι αμινογλυκοσίδες και τα διουρητικά της αγκύλης, ενώ έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις που ενοχοποιήθηκε η λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό σε πολύ πρόωρα νεογνά ⁽⁴⁸⁾.

Η κληρονομικότητα παίζει σημαντικό ρόλο στη γενετική μεταβίβαση σημειακών γονιδιακών μεταλλάξεων που οδηγούν σε εμφάνιση μη συνδρομικής ακουστικής νευροπάθειας. Έχει παρατηρηθεί κληρονομικότητα κατά τον αυτοσωμικό επικρατή και αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο ενώ έχουν περιγραφεί και περιπτώσεις μεταβίβασης φυλοσύνδετων γονιδίων ^(49,50). Μια από τις πιο συχνά παρατηρούμενες μεταλλάξεις βρίσκεται στο γονίδιο της οτοφερλίνης (OTOF). Η οτοφερλίνη είναι πρωτεΐνη που συναντάται στα έσω τριχωτά κύτταρα και παίζει ρυθμιστικό ρόλο στην απελευθέρωση του νευροδιαβιβαστή στην συναπτική σχισμή. Μετάλλαξη στο γονίδιο που ελέγχει την έκφρασή της οδηγεί σε εμφάνιση μη συνδρομικής μορφής ακουστικής νευροπάθειας ^(51,52) με το ακουστικό νεύρο να είναι ακέραιο και τη βλάβη να εντοπίζεται στην προσυναπτική περιοχή ⁽⁵³⁾. Ωστόσο, έχουν περιγραφεί και αρκετά σύνδρομα που περιλαμβάνουν στη φαινοτυπική τους

έκφραση την ακουστική νευροπάθεια, όπως το σύνδρομο Charcot-Marie-Tooth που εμφανίζεται ως κινησιοαισθητηριακή περιφερική νευροπάθεια και η αταξία του Friedrich που συνδυάζει μυοκαρδιοπάθεια, σακχαρώδη διαβήτη και νευροπάθεια σε παιδιά με μέσο όρο ηλικίας τα 10 έτη ^(54,55).

Κατά καιρούς έχουν προταθεί πολλές θεωρίες για την παθοφυσιολογία της νόσου χωρίς όμως ακόμα να έχει ξεκαθαριστεί πλήρως ο μηχανισμός και η θέση της βλάβης. Οι Starr et al το 1991 πρότειναν την συναπτική περιοχή μεταξύ των έσω τριχωτών κυττάρων και των τύπου 1 νευρικών ινών του ακουστικού νεύρου ως πιθανή εντόπιση της παθολογίας, θεωρώντας ως παθοφυσιολογικό μηχανισμό τη διαταραχή είτε στην απελευθέρωση είτε στην πρόσληψη του χημικού νευροδιαβιβαστή από τους προσυναπτικούς και μετασυναπτικούς νευρώνες αντίστοιχα, θεωρία που στήριξαν οι Varga et al με μελέτες τους πάνω στο γονίδιο της οτοφερλίνης ^(56,50). Η καταστροφή του ελύτρου της μυελίνης είναι ένας ακόμα πιθανός μηχανισμός, καθότι διαφορετικού βαθμού απομυελίνωση των νευρικών ινών του ακουστικού νεύρου οδηγεί σε διαφορετική ταχύτητα αγωγής του ερεθίσματος, γεγονός που δικαιολογεί τη δυσσυγχρονία που παρατηρείται στην ακουστική νευροπάθεια ⁽⁵⁷⁾. Τέλος, διαταραχές στη φυσιολογική δομή των νευραξόνων και του σπειροειδούς γαγγλίου καθώς και η εκλεκτική καταστροφή των έσω τριχωτών κυττάρων ενδέχεται να εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της ακουστικής νευροπάθειας ^(58,59).

Οι ιδιαιτερότητες της ακουστικής νευροπάθειας επηρεάζουν τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών και απαιτούν σφαιρική αντιμετώπιση, που προϋποθέτει την στενή συνεργασία όλων των εμπλεκόμενων ειδικών επιστημόνων με την οικογένεια του βαρήκοου παιδιού. Ο στόχος παραμένει η έγκαιρη αποκατάσταση της ακουστικής ικανότητας προς όφελος της ανάπτυξης ικανοποιητικής ομιλίας. Στην επιδίωξη αυτή δύο είναι οι κύριες επιλογές παρέμβασης, τα ακουστικά βοηθήματα και τα κοχλιακά εμφυτεύματα. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της American Academy of Audiology, τα παιδιά με ακουστική νευροπάθεια συνιστάται να χρησιμοποιήσουν για μια δοκιμαστική περίοδο ακουστικό χωρίς να διευκρινίζεται η διάρκεια της περιόδου αυτής ⁽⁶⁰⁾. Πολλές μελέτες όμως έχουν δείξει φτωχά αποτελέσματα με τη μέθοδο αυτή, ιδίως σε παιδιά με σοβαρού βαθμού

βαρηκοΐα, ενώ οι ερευνητές αποδίδουν το γεγονός αυτό στο ότι τα ακουστικά βοηθήματα απλά ενισχύουν την ένταση ενός σήματος που έτσι κι αλλιώς καταλήγει αλλοιωμένο στον ακουστικό φλοιό ⁽⁶¹⁾. Ωστόσο, υπάρχουν δεδομένα για σημαντικό όφελος στην κατανόηση της ομιλίας και την εκφορά του λόγου σε παιδιά με ήπια έως μέτρια βαρηκοΐα τα οποία χρησιμοποίησαν ακουστικά ήδη από την προγλωσσική περίοδο ⁽⁶⁰⁾. Ως πιο αποτελεσματικός τρόπος θεραπευτικής παρέμβασης παρουσιάζεται η κοχλιακή εμφύτευση, αφού φαίνεται ότι τα ηλεκτρικά ερεθίσματα που παράγονται από το εμφύτευμα βελτιώνουν την αστοχία στον συγχρονισμό των νευρικών ινών ^(62,63). Ωστόσο, δεν ωφελούνται όλοι οι ασθενείς από την τοποθέτηση κοχλιακού εμφυτεύματος και δεν παρατηρείται πάντα αξιοσημείωτο κέρδος στη γλωσσική επικοινωνία ⁽⁶⁴⁾. Παιδιά με φυσιολογικά ακουστικά νεύρα στον απεικονιστικό έλεγχο με μαγνητική τομογραφία είναι πιθανότερο να έχουν ικανοποιητικά αποτελέσματα, μετά την κοχλιακή εμφύτευση, σε σχέση με παιδιά που παρουσιάζουν νευρικό έλλειμμα ^(65,66). Σε κάθε περίπτωση, αναφερόμενοι σε περιπτώσεις σοβαρής παιδικής νευροαισθητήριας βαρηκοΐας, τα κοχλιακά εμφυτεύματα αποτελούν λύση με αισιόδοξες προοπτικές, που όμως υπόκειται στους περιορισμούς της στοχευμένης επιλογής των υποψηφίων ασθενών.

5. Παράγοντες Κινδύνου

Πλέον θεωρείται δεδομένο ότι πίσω από ένα παιδί με συγγενή βαρηκοΐα κρύβονται είτε γενετικοί είτε περιβαλλοντικοί παράγοντες που έδρασαν κατά την κύηση ή την περιγεννητική περίοδο. Η αναγνώρισή τους δεν είναι πάντα εύκολη και σε κάθε περίπτωση κρίνεται αναγκαία η αναλυτική λήψη ιστορικού και η ενδελεχής ωτορινολαρυγγολογική εξέταση που θα περιλαμβάνει και τον ακοολογικό έλεγχο του πάσχοντος παιδιού.

5.1 Γενετικοί Παράγοντες

Ήδη από τον 16^ο αιώνα είχε παρατηρηθεί η επίδραση της κληρονομικότητας στην εμφάνιση της συγγενούς βαρηκοΐας ενώ ο ιατρός Paulus Zacchias στις αρχές του 17^{ου} αιώνα είχε προτείνει να μην επιτρέπεται να παντρεύονται κωφά άτομα μεταξύ τους για λόγους "ευγονικής", επειδή θεωρούσε ότι αυτός ήταν ένας τρόπος αποτροπής της μετάδοσης της πάθησης σε επόμενες γενιές ⁽⁶⁷⁾. Μέχρι τον 19^ο αιώνα είχαν γίνει πολλές αναφορές σε μοτίβα κληρονομικότητας της συγγενούς κώφωσης ωστόσο δεν είχε διαλευκανθεί η γενετική της βάση, οδηγώντας ακόμα και διαπρεπείς επιστήμονες της εποχής όπως ο Σκωτσέζος εφευρέτης του τηλεφώνου Alexander Graham Bell, ο οποίος είχε ασχοληθεί ιδιαίτερα με τα προβλήματα στην ομιλία των κωφαλάλων, να προτείνει την απαγόρευση διά νόμου του γάμου μεταξύ εκ γενετής κωφών ⁽⁶⁸⁾.

Σήμερα θεωρείται ότι ένα ποσοστό 50-70% των περιπτώσεων συγγενούς βαρηκοΐας οφείλεται σε γενετικές αιτίες. Το 70% της κληρονομικής συγγενούς βαρηκοΐας δεν συνδέεται με κάποιο σύνδρομο αλλά αποδίδεται σε σημειακές μεταλλάξεις, γι' αυτό και καλείται μη-συνδρομική (non-syndromic). Στο υπόλοιπο 30% η βαρηκοΐα αποτελεί συνιστώσα κάποιου συνδρόμου και χαρακτηρίζεται ως συνδρομική ⁽⁶⁹⁾. Η εξέλιξη των εξεταστικών μεθόδων του DNA αποκάλυψε και συνεχίζει να φέρνει στο φως νέα δεδομένα για γονιδιακούς τόπους (gene loci) με μεγάλη ποικιλομορφία και ετερογένεια ως προς τον τρόπο μεταβίβασης και έκφρασής τους. Έχει παρατηρηθεί ότι αλληλόμορφες μεταλλάξεις μπορούν να προκαλέσουν βαρηκοΐα που μεταβιβάζεται κατά τον επικρατή ή τον υπολειπόμενο τύπο, μεταλλάξεις ενός γονιδίου μπορούν να οδηγήσουν σε εμφάνιση συνδρομικής ή μη βαρηκοΐας, ενώ

μεταλλάξεις σε διαφορετικά γονίδια της ίδιας όμως λειτουργικής ομάδας ενδέχεται να καταλήξουν σε υπολειπόμενου χαρακτήρα συγγενή απώλεια ακοής ⁽²²⁾.

5.1.1. Μη-συνδρομική Βαρηκοΐα

Πρόκειται για κληρονομούμενη μορφή βαρηκοΐας που μπορεί να ποικίλει από ηπίου βαθμού έως πρακτική κώφωση, συνήθως αμφοτερόπλευρη, που δεν σχετίζεται με άλλα ευρήματα από την κλινική εξέταση και το ατομικό ιστορικό. Όσον αφορά το χαρακτήρα της κληρονομικής μεταβίβασης εμφανίζει, όπως προαναφέρθηκε, μεγάλη ετερογένεια. Θεωρείται ότι στο 80% των περιπτώσεων η μεταβίβαση γίνεται κατά τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο, στο 15 - 20% έχει αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα, σε ποσοστό περίπου 1% ευθύνονται μεταλλάξεις σε φυλοσύνδετα γονίδια, ενώ επίσης 1% αντιστοιχεί στην μιτοχονδριακής αιτιολογίας βαρηκοΐα ⁽⁷⁰⁾.

Η εξέλιξη της γενετικής έχει βελτιστοποιήσει τις μεθόδους εντοπισμού, κλωνοποίησης και χαρτογράφησης των μεταλλαγμένων γονιδίων. Οι γονιδιακοί τόποι των μεταλλάξεων χαρακτηρίζονται με το πρόθεμα DFN (DeaFNess) και διαχωρίζονται σε:

- DFNA: Αυτοσωμικός Επικρατής
- DFNB: Αυτοσωμικός Υπολειπόμενος
- DFNX: Φυλοσύνδετος

Ο πρώτος αυτοσωμικός επικρατής τόπος (DFNA1) ανακαλύφθηκε το 1992 ενώ δύο χρόνια αργότερα εντοπίσθηκε και ο πρώτος αυτοσωμικός υπολειπόμενος (DFNB1) ^(71,72). Έκτοτε έχουν χαρτογραφηθεί πάνω από 150 γονιδιακοί τόποι σε περισσότερα από 100 γονίδια. Συνήθως, τα αυτοσωμικά επικρατή γονίδια προκαλούν καθυστερημένης έναρξης νευροαισθητήρια βαρηκοΐα με πιθανή προοδευτική επιδείνωση, σε αντίθεση με τα αυτοσωμικά υπολειπόμενα, όπου η απώλεια της ακοής είναι κατά κανόνα σταθερή και εμφανίζεται εκ γενετής ή στην προγλωσσική περίοδο.

Η πιο συχνά παρατηρούμενη μετάλλαξη αφορά στον γονιδιακό τόπο DFNB1 ο οποίος εντοπίζεται στο 13^ο αυτοσωμικό χρωμόσωμα και περιλαμβάνει δύο γονίδια, το GJB2 και το GJB6. Θεωρείται ότι πάνω από 50% των ασθενών με μη-συνδρομική συγγενή βαρηκοΐα σοβαρού βαθμού, κληρονομούμενη με υπολειπόμενο χαρακτήρα, πάσχουν από τη μετάλλαξη 35delG του γονιδίου GJB2 ^(73,74). Η επίπτωση της συγκεκριμένης μετάλλαξης στον γενικό πληθυσμό υπολογίζεται σε 14:100000 ενώ το ποσοστό των φορέων του μεταλλαγμένου γονιδίου αντιστοιχεί περίπου στο 2.5% του γενικού πληθυσμού σε Ευρώπη και ΗΠΑ ^(75,76,77). Από γονείς φορείς, η πιθανότητα να γεννηθεί παιδί με σοβαρού βαθμού βαρηκοΐα ή κώφωση είναι 25%, ενώ υπάρχει 50% πιθανότητα το παιδί να έχει φυσιολογική ακοή αλλά να είναι το ίδιο φορέας της μετάλλαξης. Η βαρηκοΐα που προκύπτει δεν έχει προοδευτικό χαρακτήρα αλλά παραμένει στάσιμη με την πάροδο των ετών και κατά 90% θα κυμαίνεται μεταξύ σοβαρού βαθμού και πρακτικής κώφωσης ενώ κατά 10% θα είναι ηπίου έως μετρίου βαθμού ⁽⁷⁸⁾.

Το γονίδιο GJB2 ανακαλύφθηκε το 1997 και είναι υπεύθυνο για την παραγωγή της πρωτεΐνης κοννεξίνης 26. Οι κοννεξίνες είναι πρωτεΐνες οι οποίες εκφράζονται στην κυτταρική μεμβράνη και παίζουν δομικό ρόλο στην δημιουργία καναλιών και χασματικών συνδέσεων (gap junctions), διαμέσου των οποίων γίνεται η μεταφορά ιόντων εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης ⁽⁷⁹⁾. Στο έσω ους, πέραν της κοννεξίνης 26, εκφράζονται και οι κοννεξίνες 30, 31, 32 και 43. Σε μοριακό επίπεδο, οι κοννεξίνες συνενώνονται σε ομάδες των έξι πρωτεϊνών σχηματίζοντας έναν κυλινδρικό δίαυλο. Κατά τον ερεθισμό των τριχωτών κυττάρων, ιόντα καλίου εισέρχονται διά της κυτταρικής μεμβράνης από την ενδόλεμφο προκαλώντας εκπόλωση. Μέσω των διαύλων κοννεξίνης, τα ιόντα αυτά επιστρέφουν στην ενδόλεμφο επαναπολώνοντας τα τριχωτά κύτταρα για να είναι έτοιμα για το επόμενο ερέθισμα. Οι μεταλλάξεις στα υπεύθυνα γονίδια για την έκφραση των πρωτεϊνών αυτών οδηγεί στην κατασκευή ελαττωματικών χασματοσυνδέσεων, με αποτέλεσμα την αδυναμία παραγωγής δυναμικού ενεργείας στο ακουστικό νεύρο και νέκρωση των τριχωτών κυττάρων ^(80,81,82).

Οι γενετικές πληροφορίες για την έκφραση της κοννεξίνης 30 βρίσκονται στο γονίδιο GJB6, το οποίο είναι γειτονικό του GJB2 στο χρωμόσωμα 13 και έχει πολλές

ομοιότητες με αυτό, όσον αφορά την νουκλεοτιδική του αλληλουχία. Το 1999 περιγράφηκε για πρώτη φορά η συμβολή του GJB6 στην εμφάνιση συγγενούς βαρηκοΐας. Μέχρι σήμερα έχουν αναγνωρισθεί αρκετές μεταλλάξεις οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε σοβαρή απώλεια ακοής, είτε αν βρεθούν σε ομοζυγωτία είτε αν δράσουν συνεργικά επί της παρουσίας αλληλόμορφης μετάλλαξης στο γονίδιο της κοννεξίνης 26 ^(83,84,85). Λόγω της γειννίαςας αλλά και της λειτουργικής συνάφειας, ο γονιδιακός έλεγχος σε άτομα με κώφωση, αλλά και σε περίπτωση ελέγχου για φορεία της μετάλλαξης για την κοννεξίνη 26, μπορεί να συμπεριλάβει και τον έλεγχο της κοννεξίνης 30.

Η δεύτερη πιο συχνή μετάλλαξη που προκαλεί μη συνδρομική υπολειπόμενη νευροαισθητήρια βαρηκοΐα εντοπίζεται στο γονίδιο SLC26A4. Η συγκεκριμένη μετάλλαξη αν και θεωρείται ότι ευθύνεται για την εμφάνιση μεμονωμένης απώλειας ακοής σε συνδυασμό με την ύπαρξη διευρυμένου υδραγωγού της αίθουσας (enlarged vestibular aqueduct – EVA) και υποπλασίας του κοχλίου (δυσπλασία Mondini), ενοχοποιείται και για την εμφάνιση του συνδρόμου Pendred που θα περιγραφεί παρακάτω ^(86,87). Άλλες λιγότερο συχνές μεταλλάξεις όπως αυτές στο γονίδιο της μυοσίνης (MYO15A) που οδηγούν σε σοβαρού βαθμού νευροαισθητήρια βαρηκοΐα έως κώφωση, αυτές στο γονίδιο της οτοφερλίνης (OTOF) που έχει συνδεθεί με την εμφάνιση της ακουστικής νευροπάθειας, καθώς και οι μεταλλάξεις του γονιδίου της πρωτεΐνης καντερίνης (CDH23) που ευθύνονται τόσο για την προοδευτικού χαρακτήρα, μετρίου έως σοβαρού βαθμού, μη-συνδρομική νευροαισθητήρια απώλεια ακοής αλλά και για τον τύπο 1 του συνδρόμου Usher, συμπληρώνουν τη λίστα με τις βασικές γονιδιακές διαφοροποιήσεις που μεταβιβάζονται κατά τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας ^(88,89).

Σημειακές μεταλλάξεις σε φυλοσύνδετα γονίδια μπορούν να προκαλέσουν προγλωσσική βαρηκοΐα μικτού τύπου, αλλά συνήθως οδηγούν σε προοδευτική νευροαισθητήρια απώλεια ακοής, με καθυστερημένη όμως έναρξη, που αφορά όλες τις ηχητικές συχνότητες και κυμαίνεται από ηπίου έως σοβαρού βαθμού. Παρότι η βαρηκοΐα είναι αμφοτερόπλευρη δεν είναι πάντα συμμετρική, ενώ

παρουσιάζονται διαφορές μεταξύ αρρένων και θηλέων ασθενών όσον αφορά την ηλικία έναρξης, το βαθμό και το ρυθμό επιδείνωσης της βαρηκοΐας ⁽⁹⁰⁾.

Τέλος, η μη-συνδρομική μιτοχονδριακής αιτιολογίας βαρηκοΐα οφείλεται σε μεταλλάξεις κυρίως του ριβοσωμικού RNA. Η πιο συχνά ταυτοποιούμενη μετάλλαξη είναι η A1555G η οποία κληρονομείται από τη μητέρα και φαίνεται να προκαλεί αυξημένη ευαισθησία των τριχωτών κυττάρων στην ωτοτοξική δράση των αμινογλυκοσιδών ⁽⁹¹⁾. Και σε αυτή την περίπτωση η γενετική ετερογένεια είναι μεγάλη με αποτέλεσμα μεγάλες φαινοτυπικές διαφοροποιήσεις σε σχέση με το βαθμό της προκαλούμενης βαρηκοΐας. Έχει παρατηρηθεί ότι περίπου 25% των ασθενών που θα εκτεθούν σε αμινογλυκοσίδες θα έχουν επίπτωση από την ωτοτοξική τους δράση στην ακουστική τους ικανότητα, ακόμα και αν η λήψη των φαρμάκων γίνει για μικρό χρονικό διάστημα και με διαρκή έλεγχο του δοσολογικού σχήματος. Εξ αυτών, ένα ποσοστό άνω του 50% θα φέρουν τη μετάλλαξη A1555G, γεγονός που έχει ωθήσει κάποιους ερευνητές να προτείνουν έναν πιο συστηματικό γενετικό έλεγχο προς αποφυγή ακουστικής βλάβης, τουλάχιστον σε περιπτώσεις όπου η εφαρμογή αμινογλυκοσιδών κρίνεται επιβεβλημένη ⁽⁹²⁾.

5.1.2. Συνδρομική Βαρηκοΐα

Στην κατηγορία αυτή ανήκει μια πληθώρα παθολογικών καταστάσεων που περιλαμβάνουν εμφανισιακές και ανατομικές ιδιαιτερότητες, καθώς και λειτουργικά προβλήματα διαφόρων οργάνων, σε συνδυασμό με την παρουσία βαρηκοΐας στα πάσχοντα άτομα. Μέχρι στιγμής έχουν περιγραφεί περισσότερα από 400 σύνδρομα κι έχουν ταυτοποιηθεί πλέον των 50 γονιδίων που προκαλούν συνδρομική βαρηκοΐα ⁽⁹³⁾.

Η κληρονομική μεταβίβαση, όπως και στη μη-συνδρομική βαρηκοΐα, εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια τόσο μεταξύ των διαφορετικών συνδρόμων, όσο και μεταξύ των διαφόρων τύπων του ίδιου συνδρόμου. Υπάρχουν σύνδρομα που μεταβιβάζονται ακολουθώντας τον αυτοσωμικό επικρατή τύπο, άλλα με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα, ενώ περιγράφεται και φυλοσύνδετη κληρονομικότητα συνήθως σε γονίδια που εντοπίζονται στο μητρικό X χρωμόσωμα. Προκειμένου να τεθεί ακριβής διάγνωση απαιτείται υψηλός δείκτης υποψίας των

κλινικών ιατρών, καθώς μικρές παραλλαγές στην κλινική εκδήλωση των συνδρόμων μπορούν να οδηγήσουν σε εσφαλμένα συμπεράσματα, ενώ συχνά η συνύπαρξη πολλών σοβαρών παθολογικών καταστάσεων ευθύνεται για το γεγονός ότι διαλάθει της προσοχής των θεραπόντων η παρουσία βαρηκοΐας ⁽⁹⁴⁾. Παρακάτω θα περιγραφούν τα βασικότερα σύνδρομα με βάση τον κληρονομικό τους χαρακτήρα.

Αυτοσωμική Επικρατής Συνδρομική Βαρηκοΐα

- Σύνδρομο Waardenburg

Ανακαλύφθηκε το 1951 από τον Ολλανδό οφθαλμίατρο J.P. Waardenburg. Αποτελεί την πιο συχνή μορφή συνδρομικής βαρηκοΐας που κληρονομείται κατά κανόνα με αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα και αντιστοιχεί στο 1-4% των περιπτώσεων συγγενούς νευροαισθητήριας βαρηκοΐας ⁽⁹⁵⁾. Εκδηλώνεται με τέσσερις τύπους: WS I, WS II, WS III και WS IV, με κύρια χαρακτηριστικά την ετεροχρωμία στις ίριδες, τον αποχρωματισμό των τριχών με λευκή τούφα στο μέτωπο, τη δυστοπία των έσω κανθών, το ευρύ ριζορρίνιο και την συνοδό μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη νευροαισθητήρια βαρηκοΐα στα επίπεδα της πρακτικής κώφωσης ⁽⁹⁶⁾. Ειδικά ο τύπος WS IV σχετίζεται με τη νόσο του Hirschsprung ενώ ο WS II διαφέρει από τον WS I διότι δεν εμφανίζει δυστοπία έσω κανθών. Σε ποσοστό 20% των περιπτώσεων το σύνδρομο δεν εκδηλώνει πλήρως όλα τα κλινικά χαρακτηριστικά του ⁽⁹⁷⁾.

- ΒραγχοΩτοΝεφρικό Σύνδρομο (BranchioOtoRenal Syndrome, BOR)

Αν και σχετικές παρατηρήσεις είχαν γίνει ήδη από τα τέλη του 19^{ου} αιώνα, η ολοκληρωμένη περιγραφή του συνδρόμου έγινε το 1975 και είναι γνωστό και ως σύνδρομο Melnick-Fraser ⁽⁹⁸⁾. Αποτελεί το δεύτερο πιο συχνό σύνδρομο της κατηγορίας αυτής καθώς εκτιμάται ότι εμφανίζεται στο 1-2% των βαρήκων, ενώ η επίπτωσή του στον γενικό πληθυσμό υπολογίζεται σε 1:40000 ⁽⁹⁹⁾. Στις κλινικές του εκδηλώσεις περιλαμβάνονται βραγχιακά και πρωτιαία συρίγγια, δυσπλασία έως και αγενεσία νεφρών, ανωμαλίες ωτικού πτερυγίου, ακουστικού πόρου και ακουστικών οσταρίων καθώς και ανατομικές διαταραχές του έσω ωτός, όπως η υποπλασία του κοχλία και η διεύρυνση των υδραγωγών της αίθουσας και του κοχλία ^(100,101). Η βαρηκοΐα που συνοδεύει τις διαταραχές αυτές ποικίλει και μπορεί

να είναι αμιγώς νευροαισθητήριου τύπου ή αγωγιμότητας, αλλά σε πάνω από 50% των ασθενών εμφανίζεται μικτού τύπου. Επίσης, κατά 70% δεν έχει προοδευτικό χαρακτήρα και μπορεί να κυμαίνεται από ήπια απώλεια ακοής έως πρακτική κώφωση με το 1/3 των ασθενών να πάσχουν από σοβαρού βαθμού βαρηκοΐα ⁽¹⁰²⁾.

- Σύνδρομο Treacher Collins

Πήρε την ονομασία του από τον Άγγλο οφθαλμίατρο Edward Treacher Collins ο οποίος το περιέγραψε το 1900. Χαρακτηρίζεται από σοβαρές ανατομικές ανωμαλίες με αμφοτερόπλευρη αλλά σπανίως συμμετρική εμφάνιση, που περιλαμβάνουν πρόπτωση των βλεφάρων, μικρωτία ή ανωτία, υπερωιοσχιστία και μικρογναθία, ενώ οι συνοδές διαταραχές στη διάπλαση του έξω ακουστικού πόρου, των ακουστικών οσταρίων και γενικότερα του μέσου ωτός το οποίο μπορεί μέχρι και να απουσιάζει εντελώς, ευθύνονται για τη βαρηκοΐα αγωγιμότητας των ασθενών ^(103,104). Εκτιμάται ότι αφορά το 1% των περιπτώσεων συγγενούς βαρηκοΐας ενώ στον γενικό πληθυσμό απαντάται σε 1 στις 50000 γεννήσεις. Μόνο στο 40% υπάρχει οικογενειακό ιστορικό, γεγονός που υποδεικνύει τυχαίες νέες μεταλλάξεις ως υπεύθυνες για την εμφάνιση του συνδρόμου σε ποσοστό 60% ⁽¹⁰⁵⁾.

- Σύνδρομο Stickler

Αρχικά περιγράφηκε το 1965 σαν σύνδρομο με πολλαπλές εκδηλώσεις από βλάβες του συνδετικού ιστού των αρθρώσεων αλλά και προοδευτική μυωπία που οδηγεί σε τύφλωση και αποκόλληση αμφιβληστροειδούς, ενώ η περιγραφή του ολοκληρώθηκε το 1967 με την προσθήκη της νευροαισθητήριας βαρηκοΐας στην κλινική του έκφραση ^(106,107). Η συχνότητα εμφάνισής του είναι 1:9000 γεννήσεις και περιλαμβάνει τρεις τύπους: STL I, STL II, και STL III. Το 60% των ασθενών με STL I θα εμφανίσουν ηπίου προς μετρίου βαθμού νευροαισθητήρια βαρηκοΐα ενώ το ποσοστό αυτό καθώς και η βαρύτητα της απώλειας της ακοής είναι ακόμα μεγαλύτερα για τους άλλους δύο τύπους. Εάν συνυπάρχει στις εκδηλώσεις του συνδρόμου και η υπερωιοσχιστία, τότε θα προστεθεί συνιστώσα αγωγιμότητας στη βαρηκοΐα και θα γίνει σοβαρότερη και μικτού τύπου ⁽¹⁰⁸⁾.

Αυτοσωμική Υπολειπόμενη Συνδρομική Βαρηκοΐα

- Σύνδρομο Usher

Η ανακάλυψή του οφείλεται στο Σκωτσέζο οφθαλμίατρο Charles Usher ο οποίος το 1914 παρουσίασε μια σειρά 69 ασθενών με αποχρωματισμό του αμφιβληστροειδούς και κώφωση. Σήμερα το σύνδρομο αυτό θεωρείται η συχνότερη αιτία βαρηκοΐας και τύφλωσης με επίπτωση στον γενικό πληθυσμό περίπου 1:25000 ενώ ανευρίσκεται στο 5% των εκ γενετής κωφών ⁽¹⁰⁹⁾. Μέχρι στιγμής έχουν ταυτοποιηθεί 13 υπεύθυνα γονίδια, η διαφορετικότητα στην έκφραση των οποίων μπορεί να οδηγήσει σε ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις, που κυμαίνονται από τη μη-συνδρομική βαρηκοΐα, όπως προαναφέραμε, μέχρι τη μεμονωμένη βλάβη του αμφιβληστροειδούς ⁽¹¹⁰⁾. Περιγράφονται 3 τύποι του συνδρόμου: USH I, USH II και USH III. Στον USH I εμφανίζεται συγγενής νευροαισθητήρια βαρηκοΐα σοβαρού βαθμού έως κώφωση με διαταραχές του αιθουσαίου συστήματος και αποχρωματισμό του αμφιβληστροειδούς από την πρώτη δεκαετία της ζωής. Στον USH II, οι οφθαλμικές βλάβες ξεκινούν τη δεύτερη δεκαετία, η αιθουσαία λειτουργία δεν είναι επηρεασμένη και η συγγενής βαρηκοΐα είναι μικρότερη, από μετρίου μέχρι σοβαρού βαθμού. Τέλος, στον USH III, συνυπάρχει αμφιβληστροειδοπάθεια με αιθουσαία δυσλειτουργία και βαρηκοΐα που επιδεινώνονται σταδιακά ⁽¹¹¹⁾. Είναι προφανές ότι, επειδή τα οφθαλμικά συμπτώματα καθυστερούν να εμφανιστούν, έχει απόλυτη ένδειξη η εξέταση με ηλεκτρορετινογραφία σε παιδιά με συγγενή κώφωση, ώστε να επιτευχθεί έγκαιρη διάγνωση του συνδρόμου και να ξεκινήσουν οι διαδικασίες της θεραπευτικής παρέμβασης με τοποθέτηση κοχλιακών εμφυτευμάτων αλλά και εκμάθηση δακτυλοσυλλαβισμού ⁽¹¹²⁾.

- Σύνδρομο Pendred

Ο Άγγλος ιατρός Vaughan Pendred περιέγραψε το 1896 τη γενετική αυτή διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από συγγενή αμφοτερόπλευρη νευροαισθητήρια βαρηκοΐα σοβαρού βαθμού και ευθυρεοειδική βρογχοκήλη που εμφανίζεται στην εφηβική ηλικία (40%) ή στην πρώιμη ενήλικη ζωή (60%) ^(78,113). Σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% των πασχόντων ανευρίσκεται η μετάλλαξη SLC26A4 η οποία προκαλεί και μη-

συνδρομικού τύπου βαρηκοΐα, με διάταση του υδραγωγού της αίθουσας και υποπλασία του κοχλίου, όπως αναφέρθηκε προηγούμενα. Εκτιμάται ότι η συχνότητα του συνδρόμου αντιστοιχεί στο 7.5% των περιπτώσεων συγγενούς κώφωσης ενώ στο γενικό πληθυσμό εμφανίζεται με συχνότητα 7.5-10:100000 ⁽¹¹⁴⁾. Αν και τόσο η νευροαισθητήρια βαρηκοΐα όσο και οι αιθουσαίες διαταραχές θεωρούνται εξελικτικά στάσιμες, έχουν αναφερθεί περιστατικά αύξησης της απώλειας ακοής μετά από κακώσεις της κεφαλής, γεγονός το οποίο αποδίδεται στην θεωρητικά μεγαλύτερη ευαισθησία του έσω ωτός των ασθενών λόγω της ύπαρξης διευρυμένου υδραγωγού της αίθουσας ⁽¹¹⁵⁾.

- Σύνδρομο Jervell και Lange-Nielsen

Πρόκειται για το τρίτο σε συχνότητα σύνδρομο με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα μεταβίβασης, το οποίο χαρακτηρίζεται από την συνύπαρξη συγγενούς νευροαισθητήριας βαρηκοΐας ή κώφωσης και επιμήκυνσης του QT διαστήματος στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Ανακαλύφθηκε το 1953 από τους Νορβηγούς γιατρούς Anton Jervel και Fred Lange-Nielsen. Μάλιστα στην Νορβηγία έχει διαπιστωθεί ασυνήθιστα υψηλή επίπτωση στο γενικό πληθυσμό (1:200000) ενώ η συχνότητα εμφάνισης στους ασθενείς με βαρηκοΐα είναι 0,5% ⁽¹¹⁶⁾. Υπεύθυνα θεωρούνται τα γονίδια KCNQ1 και KCNE1 που εκφράζουν τις αντίστοιχες πρωτεΐνες, οι οποίες παίζουν καθοριστικό ρόλο στη λειτουργία της αγγειώδους ταινίας και στην ιοντική ισορροπία της ενδολέμφου. Οι μεταλλάξεις στα γονίδια αυτά προκαλούν ατροφία της αγγειώδους ταινίας και καταστροφή του οργάνου του Corti με αποτέλεσμα σοβαρού βαθμού βαρηκοΐα και κώφωση, η οποία όμως μπορεί να βελτιωθεί με κοχλιακό εμφύτευμα ⁽¹¹⁷⁾. Οι πάσχοντες από το σύνδρομο βρίσκονται σε κίνδυνο καρδιακής ανακοπής, συγκοπτικών επεισοδίων μετά από συναισθηματική ή σωματική φόρτιση καθώς και αιφνίδιου θανάτου, γι' αυτό και χρήζουν φαρμακευτικής αγωγής ή/και εμφύτευσης διπολικού απινιδωτή. Τα μισά από τα πάσχοντα παιδιά βιώνουν τουλάχιστον ένα καρδιακό επεισόδιο μέχρι την ηλικία των 3 ετών, ενώ στην περίπτωση που το σύνδρομο δε διαγνωσθεί ή δε χορηγηθεί κατάλληλη θεραπεία, οι μισοί ασθενείς καταλήγουν πριν την ηλικία των 15 ετών ⁽¹¹⁸⁾.

Φυλοσύνδετη Συνδρομική Βαρηκοΐα

- Σύνδρομο Alport

Ο Βρετανός ιατρός Arthur Cecil Alport περιέγραψε το σύνδρομο το 1927. Η μεταβίβασή του γίνεται κατά 85% μέσω του Χ χρωμοσώματος της μητέρας, κατά 15% περίπου με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα ενώ έχουν περιγραφεί και μεμονωμένες περιπτώσεις αυτοσωμικής επικρατούς κληρονομικότητας. Τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά του περιλαμβάνουν αιματοουρία, προοδευτική νεφρική ανεπάρκεια που μπορεί να καταλήξει σε πλήρη έκπτωση της λειτουργίας των νεφρών, ανωμαλίες των φακών των οφθαλμών και νευροαισθητήρια βαρηκοΐα. Η βαρηκοΐα δεν είναι ποτέ συγγενής, αλλά εμφανίζεται αμφοτερόπλευρα στην όψιμη παιδική ηλικία. Έχει χαρακτήρα προοδευτικό, με τις υψηλές συχνότητες να βλάπτονται αρχικά, ενώ σταδιακά επηρεάζονται όλες οι συχνότητες. Υπολογίζεται ότι μέχρι την ηλικία των 40 ετών 80-90% των πασχόντων θα έχουν αναπτύξει νευροαισθητήρια βαρηκοΐα σοβαρού βαθμού, ενώ σχεδόν οι μισοί ασθενείς θα πάσχουν από πλήρη κώφωση μέχρι τα 10 έτη ζωής ^(119,120). Η επίπτωση του συνδρόμου στο γενικό πληθυσμό είναι 1:50000 και αντιστοιχεί στο 1% των βαρήκων ασθενών. Εκτιμάται ότι 20% από τα παιδιά που χρήζουν νεφρολογικής εκτίμησης για διερεύνηση μικροαιματοουρίας διαγιγνώσκονται τελικά με σύνδρομο Alport ⁽¹²¹⁾.

5.2 Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Η φυσιολογική νεογνική ακοή προϋποθέτει λειτουργική ακεραιότητα του ωτός. Η ανατομική πολυπλοκότητα καθώς και οι σύνθετες διεργασίες που λαμβάνουν χώρα σε κυτταρικό επίπεδο, προκειμένου να μετατραπεί ένα ηχητικό ερέθισμα σε νευρικό, είναι στοιχεία βασικά που συνθέτουν την εικόνα του οργάνου της ακοής ως έναν πολύ ευαίσθητο επεξεργαστή του ήχου που λειτουργεί με ακρίβεια και λεπτές ρυθμίσεις. Πράγματι, το έσω ους και ιδιαίτερα το όργανο του Corti είναι ιδιαίτερα ευπαθή σε μεταβολές του μικροπεριβάλλοντός τους με δυσμενείς επιπτώσεις στην λειτουργική τους απόδοση.

Σχεδόν 30-50% των περιπτώσεων συγγενούς βαρηκοΐας, όπως προαναφέραμε, οφείλεται σε περιβαλλοντικούς παράγοντες. Κάποιοι από αυτούς εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της κύησης, οπότε κατηγοριοποιούνται ως προγεννητικοί και κάποιοι επιδρούν κατά τη γέννηση ή το αμέσως προσεχές διάστημα και καλούνται περιγεννητικοί. Η λίστα με τους εξωγενείς παράγοντες που επιδρούν στη νεογνική ακοή ανανεώνεται συνεχώς, ενώ η επιβεβαιωμένη έκθεση του νεογνού σε κάποιον από αυτούς το κατατάσσει στην ομάδα υψηλού κινδύνου για εμφάνιση συγγενούς ή καθυστερημένης έναρξης βαρηκοΐας.

5.2.1 Προγεννητικοί Παράγοντες

- Ενδομήτριες λοιμώξεις

Το έμβρυο μπορεί να προσβληθεί δευτεροπαθώς, μετά από πρωτογενή λοίμωξη της μητέρας από ιούς και παράσιτα όπως του τοξοπλάσματος, της ερυθράς, τον κυτταρομεγαλοϊό και τον ιό του έρπητα, για τους οποίους έχει επιβεβαιωθεί η βλαπτική τους επίδραση στην ακουστική ικανότητα. Συνήθως εξετάζονται σαν ομάδα παραγόντων κινδύνου με το ακρωνύμιο TORCH (Toxoplasma, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes) και αποτελούν συνολικά από τις πιο συχνές αιτίες παιδικής βαρηκοΐας που καταλήγει σε κοχλιακή εμφύτευση ⁽¹²²⁾.

Η τοξοπλάσωση προκαλείται από το παράσιτο *Toxoplasma gondii* το οποίο έχει ως φυσικό ξενιστή τη γάτα. Η λοίμωξη της μητέρας, που μπορεί να είναι πολύ ήπια ή ασυμπτωματική, προέρχεται από κατανάλωση τροφής ή νερού μολυσμένου με ωοκύστες του παρασίτου, οι οποίες αφθονούν στα περιττώματα της γάτας. Η μετάδοση της λοίμωξης στο έμβρυο γίνεται διά του πλακούντα και αν συμβεί το πρώτο τρίμηνο της κύησης έχει σοβαρές επιπτώσεις, με ανάπτυξη χοριοαμφιβληστροειδοπάθειας και βλαβών του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως υδροκεφαλία, φλεγμονή και νέκρωση νευρικού ιστού, καθώς και εμφάνιση ενδοκρανιακών αποτιτανώσεων ⁽¹²³⁾. Ωστόσο, στις περισσότερες περιπτώσεις τα προσβεβλημένα νεογνά είναι ασυμπτωματικά κατά τη γέννηση, γεγονός που προϋποθέτει υψηλό δείκτη υποψίας για την έγκαιρη διάγνωση της τοξοπλάσμωσης ⁽¹²⁴⁾. Ένα ποσοστό 20% των νεογνών που δε θα λάβουν κατάλληλη θεραπεία θα αναπτύξει νευροαισθητήρια βαρηκοΐα στην πρώιμη παιδική ηλικία ⁽¹²⁵⁾. Απεναντίας,

η χορήγηση αντιπαρασιτικών πριν την ηλικία των 2.5 μηνών για ένα χρόνο φαίνεται να εκμηδενίζει την πιθανότητα εμφάνισης βαρηκοΐας ⁽¹²⁶⁾. Αν και ο μηχανισμός της ωτολογικής βλάβης δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί, ιστοπαθολογικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την ύπαρξη του παρασίτου στην αγγειώδη ταινία, στον ελικοειδή σύνδεσμο και στον έσω ακουστικό πόρο ⁽¹²³⁾.

Η ερυθρά προκαλείται από τον αντίστοιχο ιό και μπορεί να εμφανιστεί μεμονωμένα ή με μορφή επιδημίας. Θεωρείται τερατογόνος ιός και η προσβολή της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να προκαλέσει ανατομικές ανωμαλίες, αποβολή ή θνησιγένεια του εμβρύου ⁽¹²⁷⁾. Το σύνδρομο της συγγενούς ερυθράς περιλαμβάνει συγγενή καταρράκτη, καρδιακές ανωμαλίες και νευροαισθητήρια βαρηκοΐα, η οποία είναι και η πιο χαρακτηριστική εκδήλωση του συνδρόμου, με πάνω από τα μισά προσβεβλημένα νεογνά να εμφανίζουν μετρίου έως σοβαρού βαθμού απώλεια ακοής εκ γενετής ή μέχρι το πρώτο έτος ηλικίας ⁽¹²⁸⁾. Και τα τρία τρίμηνα της κύησης θεωρούνται επικίνδυνα για πρωτολοίμωξη της μητέρας αλλά φυσικά, εάν αυτό συμβεί στο πρώτο τρίμηνο, οι επιπτώσεις θα είναι σοβαρότερες, με δεδομένο το γεγονός ότι η κάθετη μετάδοση του ιού από τη μητέρα στο έμβρυο προσεγγίζει το 100% ⁽¹²⁹⁾. Θεωρείται ότι ο ιός της ερυθράς προκαλεί βλάβες στο ενδοθήλιο των αγγείων και καταστρέφει τα κύτταρα του οργάνου του Corti και της αγγειώδους ταινίας. Ο τυπικός εμβολιασμός στις προηγμένες χώρες έχει σχεδόν εξαλείψει την εμφάνιση του συνδρόμου.

Αν και η λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) είναι πολύ συνηθισμένη με αμβληχρές κλινικές εκδηλώσεις στους ενήλικες, δεν συμβαίνει το ίδιο με την συγγενή λοίμωξη, η οποία αποτελεί την κυριότερη αιτία παιδικής μη κληρονομικής νευροαισθητήριας βαρηκοΐας και ευθύνεται για περίπου 15-20% των περιπτώσεων αμφοτερόπλευρης παιδικής βαρηκοΐας μετρίου έως σοβαρού βαθμού ⁽¹³⁰⁾. Η επιμόλυνση του εμβρύου μπορεί να συμβεί σε ποσοστό 32% κατά την πρώτη επαφή της μητέρας με τον ιό αλλά έχει περιγραφεί και 1.4% επιμόλυνση μετά από επανενεργοποίηση του ιού κατά την κύηση ⁽¹³¹⁾. Μόνο 10% των προσβεβλημένων νεογνών θα εμφανίσουν συμπτώματα εκ γενετής, εκ των οποίων 5% θα καταλήξουν από βλάβες του κεντρικού νευρικού συστήματος ⁽¹³²⁾. Ωστόσο η πιθανότητα εκδήλωσης συμπτωμάτων αυξάνει στην περίπτωση που η λοίμωξη της μητέρας

συμβεί λίγο πριν την εγκυμοσύνη ή στο πρώτο τρίμηνο της κύησης. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η συγγενής λοίμωξη από CMV διαδράμει ασυμπτωματικά στη νεογνική ηλικία, η βαρηκοΐα έχει καθυστερημένη έναρξη, γι' αυτό και η μέση ηλικία διάγνωσης είναι τα 2.5 χρόνια ⁽¹²⁸⁾. Ο μηχανισμός της ωτολογικής βλάβης βρίσκεται υπό διερεύνηση με την επικρατέστερη θεωρία να αναφέρει άμεση βλαπτική επίδραση των αντιγόνων του ιού στο σπειροειδές γάγγλιο, το όργανο του Corti και τη μεμβράνη του Reissner ⁽¹³³⁾.

Ο ιός του απλού έρπητα (HSV) έχει συνδεθεί με την ανάπτυξη νευροαισθητήριας βαρηκοΐας σε νεογνά καθώς και με την καθυστερημένη εμφάνιση αιφνίδιας βαρηκοΐας σε παιδιά και ενήλικες, είτε σαν εκδήλωση πρωτολοίμωξης, είτε σαν αντίδραση μετά από επανενεργοποίηση του ιού. Απαντάται σε δύο μορφές, HSV-1 και HSV-2 και μπορεί να προσβάλει το νεογνό ενδομητρίως (5%) ή μεταγεννητικά (10%) αλλά στο 85% των περιπτώσεων η επιμόλυνση συμβαίνει με επαφή κατά τον φυσιολογικό τοκετό μητέρων με ενεργή λοίμωξη ⁽¹³⁴⁾. Η επίπτωση της λοίμωξης αντιστοιχεί σε 1:5000 γεννήσεις, ενώ ενδομητρίως προσβάλλονται 1:100000 νεογνά ⁽¹³⁵⁾. Η ενδομήτρια προσβολή του εμβρύου από τον ιό οδηγεί σε σημαντικές επιπλοκές όπως δερματικές αλλοιώσεις, βλάβες του κεντρικού νευρικού συστήματος με προεξάρχουσες την εγκεφαλίτιδα και την μικροκεφαλία, καθώς και οφθαλμικά προβλήματα, κυρίως χοριοαμφιβληστροειδίτιδα ⁽¹³⁶⁾.

5.2.2 Περιγεννητικοί Παράγοντες

- Προωρότητα

Πρόωρα θεωρούνται τα νεογνά με ηλικία κύησης <37 εβδομάδων. Ωστόσο, ανάλογα με τις εβδομάδες κύησης, βρέφη μεταξύ 32 και 37 εβδομάδων χαρακτηρίζονται μέτρια έως οριακά πρόωρα, μεταξύ 28 και 32 εβδομάδων πολύ πρόωρα, ενώ μικρότερα από 28 εβδομάδων θεωρούνται εξαιρετικά πρόωρα. Περισσότερα από 15 εκατομμύρια πρόωρα νεογνά γεννιούνται σε όλο τον κόσμο ετησίως, ενώ από αυτά με ηλικία <28 εβδομάδων, στις υπανάπτυκτες χώρες θα καταλήξει το 90%, σε σχέση με τις ανεπτυγμένες περιοχές του πλανήτη όπου το αντίστοιχο ποσοστό είναι μόλις 10% ⁽¹³⁷⁾. Υπολογίζεται ότι 1.5-9% των νεογνών <32 εβδομάδων θα εμφανίσουν σοβαρή βαρηκοΐα, ενώ ήπια με μετρίου βαθμού

απώλεια ακοής παρατηρείται σε 6-8% των οριακά πρόωρων νεογνών ⁽¹³⁸⁾. Η προωρότητα συνεπάγεται ανωριμότητα τόσο των ακουστικών δομών όσο και άλλων συστημάτων όπως του κυκλοφορικού, αναπνευστικού, ηπατικού και νεφρικού. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το νεογνό να είναι ιδιαίτερα ευπαθές σε καταστάσεις όπως η ανοξία, η υπερχολερυθριναιμία και η χορήγηση ωτοτοξικών φαρμάκων, ενώ έχουν αναφερθεί αιμορραγίες στην περιοχή του κοχλίου, λόγω καταστροφής των εύθραυστων αγγείων του πρόωρου βρέφους ⁽¹³⁹⁾. Μάλιστα, αν και γενικώς τα έξω τριχωτά κύτταρα θεωρούνται πιο ευάλωτα, πρόσφατες ιστολογικές έρευνες έδειξαν σε πολλές περιπτώσεις πολύ πρόωρων νεογνών εκλεκτική καταστροφή των έσω τριχωτών κυττάρων, γεγονός συμβατό με την αυξημένη επίπτωση της ακουστικής νευροπάθειας στον πληθυσμό αυτό ^(58,140).

- Χαμηλό Βάρος Γέννησης

Κάθε νεογνό που γεννιέται <1500gr ανεξαρτήτως εβδομάδων κύησης θεωρείται ότι έχει χαμηλό βάρος γέννησης. Το χαμηλό βάρος γέννησης συχνά συνυπάρχει με προωρότητα, γεγονός το οποίο καθιστά δύσκολη την εκτίμησή του ως ανεξάρτητου παράγοντα για την εμφάνιση βαρηκοΐας, καθώς δύο στα τρία λιποβαρή νεογνά είναι πρόωρα. Ωστόσο, αδιαμφισβήτητα είναι από τα σημαντικότερα βιομετρικά στοιχεία ενός βρέφους που χαρακτηρίζουν τη βιολογική του ωρίμανση ⁽¹⁴¹⁾. Η επίπτωση της συγγενούς βαρηκοΐας σε νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης υπολογίζεται σε 2% ανεξαρτήτως εάν συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου ⁽¹⁴²⁾. Επίσης έχουν παρουσιαστεί μελέτες όπου 1.5% των νεογνών αυτών διαγιγνώσκεται με ακουστική νευροπάθεια ⁽¹⁴³⁾. Παρόλο που ο αιτιολογικός μηχανισμός δεν έχει εντοπιστεί, θεωρείται ότι, όπως και με την προωρότητα, το χαμηλό βάρος γέννησης υποδεικνύει ανωριμότητα ζωτικών μεταβολικών λειτουργιών με πιθανά βλαπτικά συνεπακόλουθα στην ακουστική λειτουργικότητα. Εξάλλου, τα πρόωρα με χαμηλό βάρος γέννησης θεωρούνται εξ' ορισμού η πιο ευπαθής κατηγορία νεογνών, όσον αφορά την επίδραση άλλων παραγόντων κινδύνου. Αν και η Joint Committee on Infant Hearing στην τελευταία ανανέωση των οδηγιών της δεν το συμπεριέλαβε ως ανεξάρτητο παράγοντα, ωστόσο αναφέρει παράγοντες όπως την υπερχολερυθριναιμία και τα ωτοτοξικά φάρμακα που φαίνεται να προκαλούν συχνότερα βλάβες σε χαμηλού βάρους βρέφη.

- Ανοξία – Μηχανικός αερισμός

Η επαρκής οξυγόνωση είναι βασική για την βιωσιμότητα όλων των ιστών και φυσικά των εξειδικευμένων νευρικών κυττάρων του ωτός. Μικρές περίοδοι περιγεννητικής υποξυγοναιμίας μπορούν να προκαλέσουν μη αναστρέψιμες βλάβες στην ακοή με αποτέλεσμα την εμφάνιση συγγενούς ή και προοδευτικής βαρηκοΐας, με πάνω από τα μισά νεογνά που νοσηλεύτηκαν σε MENN με αναπνευστική ανεπάρκεια να πάσχουν από νευροαισθητήρια απώλεια ακοής μέχρι την ηλικία των 4 ετών ⁽¹⁴⁴⁾. Από ιστολογικές μελέτες έχειδειχθεί ότι το σπειροειδές γάγγλιο είναι το πρώτο που βλάπτεται, ενώ σε πιο παρατεταμένα διαστήματα υποξίας ή σε ασφυξία καταστρέφονται μεγάλα τμήματα του κοχλίου και κυρίως τα έξω τριχωτά κύτταρα και η αγγειώδης ταινία ⁽¹⁴⁵⁾. Η μειωμένη διάχυση του οξυγόνου από ανώριμες αναπνευστικές μεμβράνες καθώς και η διαταραχή στη φυσιολογική ανταλλαγή των αερίων δια του αγγειακού ενδοθηλίου στους ιστούς είναι συχνά το παθολογικό υπόστρωμα των υποξικών βλαβών.

- Ωτοτοξικά φάρμακα

Η χορήγηση πολλών χημικών ουσιών και φαρμάκων έχει κατά καιρούς συσχετιστεί με βλάβη στο όργανο της ακοής. Σήμερα, οι δύο κύριες κατηγορίες κοινώς χρησιμοποιούμενων ωτοτοξικών φαρμάκων είναι οι αμινογλυκοσίδες και τα διουρητικά της αγκύλης.

Οι αμινογλυκοσίδες είναι βακτηριοκτόνα αντιβιοτικά που καλύπτουν κυρίως Gram (-) βακτήρια και η δράση τους έγκειται στην αναστολή της πρωτεϊνικής σύνθεσης μέσω της πρόσδεσής τους στα ριβοσώματα των βακτηρίων. Ασκούν καταστροφική δράση τόσο στο αιθουσαίο όσο και στο κοχλιακό σύστημα, με την γενταμικίνη και την τομπραμικίνη να θεωρούνται κυρίως αιθουσαιοτοξικές, ενώ η νεομυκίνη, η καναμυκίνη και η αμικασίνη επιδρούν επιλεκτικά στα τριχωτά κύτταρα του κοχλίου. Μελέτες έχουν δείξει ότι ποσοστό 2% έως και 33% των ασθενών που θα λάβουν συστηματικά αγωγή με αμινογλυκοσίδες θα εμφανίσουν μη αναστρέψιμη νευροαισθητήρια απώλεια ακοής ⁽¹⁴⁶⁾. Το ποσοστό αυτό αυξάνεται όταν υπάρχει η μετάλλαξη A1555G, η οποία κάνει τα ριβοσώματα των ασθενών να μοιάζουν αρκετά με τα βακτηριακά κι έτσι διευκολύνεται η πρόσδεση των αμινογλυκοσιδών ⁽¹⁴⁷⁾.

Παρόλο που δεν δρουν αθροιστικά ούτε εμφανίζουν μεγαλύτερη συγκέντρωση στο έσω ους σε σχέση με τον ορό του αίματος, οι αμινογλυκοσίδες εφόσον συνδεθούν στο ριβόσωμα έχουν χρόνο ημίσειας ζωής σχεδόν έξι μήνες, οπότε σε σύντομη επαναχορήγησή τους αυξάνεται ο κίνδυνος ωτοτοξικής δράσης ⁽¹⁴⁶⁾. Τα πιο ευάλωτα κύτταρα είναι τα έξω τριχωτά της βασικής έλικας του κοχλία λόγω έντονης μεταβολικής δραστηριότητας, ενώ τα έσω τριχωτά βλάπτονται αργότερα ⁽¹⁴⁸⁾. Η τακτική εκτίμηση των επιπέδων των φαρμάκων αυτών καθώς και η αποφυγή της άσκοπης χρήσης τους και για παρατεταμένα χρονικά διαστήματα είναι επιβεβλημένη.

Τα διουρητικά της αγκύλης (loop diuretics), με κύριο εκπρόσωπο τη φουροσεμίδη, δρουν στο ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle μπλοκάροντας τους υποδοχείς Cl^- και αναστέλλοντας την επαναπρόσληψη από το νεφρό των ιόντων Na^+ , K^+ και Cl^- ενώ, λόγω της αποβολής του καλίου, σταματά και η επαναπρόσληψη Ca^{+2} και Mg^{+2} . Η χρήση αυτής της κατηγορίας φαρμάκων είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη στις ΜΕΝΝ όπου συνιστούν τουλάχιστον το 10% όλων των χορηγούμενων σκευασμάτων ενώ στην ομάδα των πρόωρων με χαμηλό βάρος νεογνών, όπου χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της καρδιοαναπνευστικής ανεπάρκειας και του πνευμονικού οιδήματος, το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 40% ^(149,150). Ο μηχανισμός της ωτοτοξικής τους δράσης διερευνάται αλλά η πιθανότερη θεωρία υποστηρίζει την καταστροφή των αντλιών ιόντων στην αγγειώδη ταινία με συνεπακόλουθο τη διαταραχή του φυσιολογικού ενδοκοχλιακού δυναμικού ηρεμίας ⁽¹⁵¹⁾. Αν και η ωτοτοξικότητά τους δε θεωρείται μεγάλη, ιδιαίτερη σημασία έχει η συνέργεια που εμφανίζουν με τις αμινογλυκοσίδες ενισχύοντας τις βλαπτικές επιδράσεις τους όταν χορηγούνται σε συνδυασμό.

- Υπερχολερυθριναιμία

Οι αυξημένες τιμές χολερυθρίνης $>17\text{mg/dl}$ συνήθως προκαλούνται από αιμολυτικές κρίσεις και θεωρούνται επικίνδυνες για το κεντρικό νευρικό σύστημα. Σε περίπτωση που η έμμεση χολερυθρίνη ξεπεράσει τα 30mg/dl χωρίς να εφαρμοστεί εγκαίρως θεραπευτική αγωγή, τότε το νεογνό κινδυνεύει να εμφανίσει το σύνδρομο του πυρηνικού ίκτερου με σοβαρές μη αναστρέψιμες νευρολογικές

βλάβες όπως χοριοαθέτωση, εγκεφαλική παράλυση και διανοητική υστέρηση ⁽¹⁵²⁾. Η βαρηκοΐα που προκαλείται είναι συμμετρική, αμφοτερόπλευρη, νευροαισθητηριακού τύπου κυρίως υψηλών συχνοτήτων και εμφανίζεται συχνότερα σε ευπαθή νεογνά με συνοδούς παράγοντες κινδύνου, όπως είναι τα πολύ πρόωρα (<32 εβδομάδων) με χαμηλό βάρος γέννησης (<1500gr). Η απώλεια ακοής μπορεί να εμφανιστεί και ως μεμονωμένο σύμπτωμα της υπερχολερυθριναιμίας χωρίς τις λοιπές εκδηλώσεις του πυρηνικού ίκτερου. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός περιλαμβάνει διαταραχές της ομοιόστασης του ασβεστίου σε κυτταρικό επίπεδο με τις βλάβες να εντοπίζονται στους κοχλιακούς πυρήνες του εγκεφαλικού στελέχους, στο ακουστικό νεύρο και το σπειροειδές γάγγλιο, ενώ το όργανο του Corti φαίνεται να διατηρείται ανέπαφο ⁽¹⁵³⁾. Αυτή η θεωρία παθογένεσης είναι συμβατή και με την αυξημένη επίπτωση της ακουστικής νευροπάθειας στα νεογνά που εμφάνισαν κλινικά αξιοσημείωτη υπερχολερυθριναιμία.

- Μηνιγγίτιδα

Νεογνική μηνιγγίτιδα θεωρείται η φλεγμονή των μηνίγγων που προκλήθηκε από ιογενή ή βακτηριακή λοίμωξη κατά τις πρώτες 28 ημέρες ζωής. Η εξέταση του ΕΝΥ που λαμβάνεται μετά από οσφυονωτιαία παρακέντηση σφραγίζει τη διάγνωση της σηπτικής (βακτηριακής) ή άσηπτης (ιογενούς) μηνιγγίτιδας. Τα συχνότερα παθογόνα βακτήρια είναι ο *Streptococcus* Group B, οι *Staph. Aureus* και *Epidermis*, ο *Str. Pneumoniae*, η *Neisseria Meningitidis*, η *E. Coli* και ο *H.Influenza* ενώ για τις ιογενείς λοιμώξεις ενοχοποιούνται κυρίως εντεροϊοί, ερπητοϊοί και ο κυτταρομεγαλοϊός ⁽¹⁵⁴⁾. Η διασπορά των μικροβιακών παραγόντων προς τις μήνιγγες γίνεται κυρίως αιματογενώς, ενώ το έσω ους προσβάλλεται πιθανότατα μέσω του υδραγωγού του κοχλίου οδηγώντας σε εξεσημασμένη λαβυρινθίτιδα και νευροαισθητήρια απώλεια ακοής ⁽¹⁵⁵⁾. Οι βακτηριακές μηνιγγίτιδες θεωρούνται πιο επικίνδυνες από τις ιογενείς με τον *Str.Pneumoniae* να διακρίνεται όσον αφορά τις ωτολογικές επιπλοκές αφού ποσοστό άνω του 30% των νεογνών που επιβίωσαν μετά από πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα θα εμφανίσουν μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη νευροαισθητήρια βαρηκοΐα ⁽¹⁵⁶⁾.

6. Μέθοδοι νεογνικού screening ακοής

Ο Καθολικός Νεογνικός Έλεγχος Ακοής (ΚΝΕΑ) στοχεύει στην έγκαιρη διάγνωση των βαρήκων παιδιών μέσα από ένα πρόγραμμα που υποβάλλει όλα τα νεογνά, τόσο τα υγιή τελειόμνηνα όσο και αυτά που εμφανίζουν έναν ή περισσότερους παράγοντες για ανάπτυξη βαρηκοΐας ή/και χρήζουν νοσηλεία σε ΜΕΝΝ, σε εξέταση διαλογής για την εκτίμηση της ακουστικής τους ικανότητας. Είναι προφανές ότι οι παραδοσιακές τεχνικές ακοομετρίας που εφαρμόζονται σε ενήλικες δεν έχουν καμία θέση στην περίπτωση του ΚΝΕΑ. Απεναντίας, εφαρμόζονται ευρέως ηλεκτροφυσιολογικές μέθοδοι εκτίμησης της ακοής οι οποίες είναι γρήγορες, ακριβείς και δεν βασίζονται στην, ούτως ή άλλως αδύνατη, συνειδητή απόκριση του νεογνού στα ακουστικά ερεθίσματα.

Οι δύο βασικές εξεταστικές μέθοδοι για το νεογνικό screening είναι οι ωτοακουστικές εκπομπές (OtoAcoustic Emissions - OAEs) και τα αυτοματοποιημένα ακουστικά προκλητά δυναμικά του εγκεφαλικού στελέχους (automated Auditory Brainstem Responses – aABR). Και οι δύο είναι αξιόπιστες, γρήγορες και μη παρεμβατικές μέθοδοι που δεν ενέχουν κανέναν κίνδυνο για το νεογνό, ενώ η δημιουργία φορητών συσκευών που μπορούν να πραγματοποιούν και τις δύο αυτές εξετάσεις μαζί, άνοιξε το δρόμο για την υλοποίηση των προγραμμάτων ΚΝΕΑ.

6.1 Ωτοακουστικές Εκπομπές

Πρώτος ο David Kemp το 1978 παρατήρησε ότι μετά από την εφαρμογή ακουστικού ερεθίσματος σε ένα υγιές αυτί μπορούσε να καταγράψει ηχητικά σήματα, τα οποία ονόμασε ωτοακουστικές εκπομπές, σαν απάντηση στο ερέθισμα. Αντιθέτως σε περίπτωση κοχλιακής βλάβης αυτό δεν ήταν εφικτό. Αυτή η παρατήρηση τον ώθησε να διατυπώσει την θεωρία ότι τα κύτταρα του κοχλία αντιδρούν μηχανικά στον ήχο κατά τρόπο σταθερό και μετρήσιμο εφόσον βέβαια δεν έχουν υποστεί καταστροφή¹⁵⁷. Το 1980 ο Flock βασιζόμενος στις παρατηρήσεις των προκατόχων του και κυρίως του Gold επάνω στη μηχανική του κοχλία, περιέγραψε τις συσπάσεις των έξω τριχωτών κυττάρων και τη λειτουργία του κοχλιακού ενισχυτή δίνοντας εξήγηση όσον αφορά τον τρόπο δημιουργίας των ωτοακουστικών εκπομπών⁽¹⁵⁸⁾.

Σήμερα είναι πλέον γνωστό ότι οι OAEs είναι ήχοι χαμηλής έντασης έως και 30 dB SPL οι οποίοι παράγονται σαν αποτέλεσμα της κινητικότητας των έξω τριχωτών κυττάρων στον κοχλία και ανιχνεύονται στον έξω ακουστικό πόρο. Τα έξω τριχωτά κύτταρα κάνουν μικρές κινήσεις με τη μορφή συσπάσεων και αυτή η μηχανική ενέργεια μεταδίδεται κατά αντίθετη φορά από αυτήν που ακολουθεί ένα εξωγενές ηχητικό ερέθισμα. Δηλαδή η ενέργεια από τη βασική μεμβράνη και τα υγρά του κοχλία κατευθύνεται προς την τυμπανική μεμβράνη, προκαλώντας μικροδονήσεις της τελευταίας με αποτέλεσμα τη δημιουργία ηχητικού κύματος στον έξω ακουστικό πόρο, το οποίο μπορεί να καταγραφεί με τη βοήθεια ευαίσθητου μικροφώνου. Είναι σαφές ότι για να καταγραφούν ωτοακουστικές εκπομπές θα πρέπει τα έξω τριχωτά κύτταρα να λειτουργούν φυσιολογικά και να μην υπάρχει άλλη παθολογία από το όργανο του Corti μέχρι και την τυμπανική μεμβράνη.

Τα έξω τριχωτά κύτταρα διατηρούν κάποια κινητικότητα ακόμα και όταν δεν εφαρμόζεται κάποιο ερέθισμα. Στην περίπτωση αυτή οι εκπομπές που καταγράφονται καλούνται αυτόματες (Spontaneous OtoAcoustic Emissions – SOAEs). Πρόκειται για χαμηλής έντασης ήχους, η παρουσία των οποίων υποδηλώνει φυσιολογική δραστηριότητα του κοχλιακού ενισχυτή ⁽¹⁵⁹⁾. Ωστόσο, καταγράφονται μόνο στα 2/3 των εξεταζόμενων με φυσιολογική ακοή και παρατηρείται υπεροχή στην συχνότητα εμφάνισης για τα θήλεα, το δεξί αυτί και τη μαύρη φυλή. Στη νεογνική και παιδική ηλικία οι αυτόματες εκπομπές είναι πιο συχνές και έντονες σε σχέση με τους ενήλικες. Συνήθως καταλαμβάνουν τις συχνότητες 3 – 4 KHz και η έντασή τους κατά μέσο όρο είναι 10 dB SPL, ενώ κάτω του 0.5 KHz δεν είναι δυνατό να καταγραφούν λόγω τεχνικών περιορισμών. Στους ενήλικες οι πιο έντονες αυτόματες εκπομπές εντοπίζονται στις συχνότητες 1 – 2 KHz κι έχουν κατά μέσο όρο ένταση 0 dB. Βασικό χαρακτηριστικό για να θεωρηθεί ένας προσλαμβανόμενος από το μικρόφωνο ήχος ως SOAE είναι η επαναληψιμότητά του σε τακτά χρονικά διαστήματα και η έντασή του, που πρέπει να ξεπερνά κατά τουλάχιστον 3 dB SPL τον περιβαλλοντικό θόρυβο. Οι SOAEs καταστέλλονται όταν στον κοχλία φτάσει ηχητικό ερέθισμα με συχνότητα παρόμοια με αυτήν των εκπομπών, ενώ δεν παράγονται σε περίπτωση βαρηκοΐας >30 dB. Η κλινική εφαρμογή αυτής της κατηγορίας εκπομπών, παρόλο που δίνουν μια γενική εικόνα για την λειτουργική

κατάσταση του κοχλίου, δεν είναι διαδεδομένη κυρίως γιατί δεν καταγράφονται πάντα επί φυσιολογικής ακοής⁽¹⁶⁰⁾.

Οι ωτοακουστικές εκπομπές που εμφανίζονται ως αποτέλεσμα ηχητικού ερεθισμού του οργάνου της ακοής καλούνται προκλητές (Evoked OtoAcoustic Emissions – EOAEs). Παρόλο που εμφανίζουν πολλές κοινές ιδιότητες με τις αυτόματες εκπομπές, όπως το ότι καταστέλλονται σε παρουσία θορύβου, καταργούνται σε περίπτωση βλάβης των έξω τριχωτών κυττάρων και δεν εκλύονται ακόμα και σε περίπτωση ήπιας βαρηκοΐας, διαφέρουν από αυτές στο γεγονός ότι είναι παρούσες σε όλα τα άτομα με φυσιολογικό ουδό ακοής. Αυτό είναι και το κύριο χαρακτηριστικό που τις έχει καταστήσει χρήσιμο κλινικό εργαλείο στην εντόπιση κοχλιακών βλαβών. Υπάρχουν τρεις κατηγορίες EOAEs: Οι συχνότητας ερεθίσματος ή σύγχρονες εκπομπές (Stimulus Frequency OtoAcoustic Emissions - SFOAEs), οι εκπομπές προϊόντα παραμόρφωσης (Distortion Product OtoAcoustic Emissions - DPOAEs) και οι παροδικά προκλητές εκπομπές (Transiently Evoked OtoAcoustic Emissions - TEOAEs).

Οι SFOAEs παράγονται μετά από εφαρμογή χαμηλής έντασης ερεθίσματος στο εξεταζόμενο ουσ και μάλιστα εκτιμάται ότι δημιουργούνται στην περιοχή του βασικής μεμβράνης που αντιστοιχεί στην κορυφή του «ταξιδεύοντος κύματος». Αν και θεωρούνται ως οι πιο απλές από πλευράς μηχανισμού πρόκλησης και φυσικών ιδιοτήτων, η δυσκολία στην καταγραφή και επεξεργασία τους, που προκύπτει από το γεγονός ότι εμφανίζονται ταυτόχρονα και στην ίδια συχνότητα με το εφαρμοζόμενο ερέθισμα, τις καθιστά ελάχιστα χρήσιμες στην κλινική πράξη. Απεναντίας, χρησιμοποιούνται ευρέως στην έρευνα για την καλύτερη κατανόηση της μηχανικής του κοχλίου καθώς και για την μελέτη του τρόπου παραγωγής των ωτοακουστικών εκπομπών⁽¹⁶¹⁾.

Οι DPOAEs είναι εκπομπές που καταγράφονται πάντα όταν ο ακουστικός ουδός βρίσκεται εντός φυσιολογικών ορίων και προκύπτουν από τη μη – αρμονική παραμόρφωση της βασικής μεμβράνης ως συνέπεια της ταυτόχρονης εφαρμογής δύο ηχητικών σημάτων ίδιας έντασης και παραπλήσιων συχνοτήτων. Πρακτικά, το εξεταζόμενο ουσ ερεθίζεται την ίδια χρονική στιγμή από δύο απλούς τόνους (tone

bursts) με συχνότητες f_1 και f_2 για τις οποίες ισχύει $f_2/f_1=1,22$. Η περιοχή της βασικής μεμβράνης που αντιστοιχεί στην συχνότητα $2f_1-f_2$ παράγει τις μεγαλύτερης έντασης εκπομπές και τις μόνες κλινικά αξιοποιήσιμες, ωστόσο οι πληροφορίες που λαμβάνουμε για την λειτουργικότητα των έξω τριχωτών κυττάρων και του κοχλιακού ενισχυτή δεν αφορά την συχνότητα αυτή, αλλά τις επιμέρους συχνότητες f_1 και f_2 . Η ένταση των DPOAEs δεν φαίνεται να επηρεάζεται από τις συχνότητες των ερεθισμάτων, ενώ αυξάνεται όταν αυξάνεται η ένταση των χορηγούμενων τόνων. Σε κάθε περίπτωση πάντως, οι DPOAEs εκλύονται κυρίως μεταξύ 1 – 6 KHz και έχουν ένταση της τάξης των 5 – 15 dB SPL με μέγιστη τιμή γύρω στο 1.5 KHz κι ελάχιστη στα 3 KHz. Η έντασή τους είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες και μειώνεται όσο αυξάνεται η ηλικία. Σε σχέση με τις υπόλοιπες κατηγορίες εκπομπών φαίνεται ότι οι DPOAEs έχουν αρκετά μεγάλη ειδικότητα ανά συχνότητα και το χαρακτηριστικό τους αυτό μελλοντικά μπορεί να τις καταστήσει χρήσιμο εργαλείο προσδιορισμού ακουστικού ουδού σε κάθε συχνότητα ξεχωριστά. Το μειονέκτημά τους έγκειται στο ότι εκτός από την περίπτωση της φυσιολογικής ακοής μπορούν να καταγραφούν και σε περιπτώσεις ηπίου έως μετρίου βαθμού βαρηκοΐας (25 – 50 dB HL) εάν εφαρμοστούν αρκετά μεγάλης έντασης τονικά ερεθίσματα ⁽¹⁶⁰⁾.

Η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη ηλεκτροφυσιολογική μέθοδος στην κλινική πράξη είναι η καταγραφή των παροδικά προκλητών ωτοακουστικών εκπομπών. Οι TEOAEs εκλύονται πάντα όταν υπάρχει φυσιολογική ακοή και προκαλούνται από τις συσπάσεις των έξω τριχωτών κυττάρων μετά από ηχητικό ερεθισμό τους. Συνήθως χορηγούνται ερεθίσματα τύπου click έντασης 80 dB SPL και διάρκειας 80 μ sec και οι καταγραφόμενοι ήχοι αφορούν τόσο στο θόρυβο του περιβάλλοντος και του μέσου ωτός όσο και στις αμιγείς ωτοακουστικές εκπομπές. Ο εξωτερικός θόρυβος και αυτός που προκύπτει από τη λειτουργία του μέσου ωτός έχουν γραμμικές ιδιότητες και απορρίπτονται, ενώ οι TEOAEs έχουν μη γραμμικές ιδιότητες και παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες για την συνολική λειτουργικότητα του κοχλιακού ενισχυτή. Οι συχνότητες που καλύπτονται βρίσκονται μεταξύ 0.5 KHz και 5 KHz με τις ισχυρότερες εκπομπές να εμφανίζονται μεταξύ 1 – 2 KHz. Εάν ο ουδός ακοής βρίσκεται σε φυσιολογικά επίπεδα τότε εμφανίζονται TEOAEs σε ποσοστό 99% ενώ

αν υπάρχει βαρηκοΐα μεγαλύτερη των 40 dB τότε δεν καταγράφονται σχεδόν ποτέ
(162).

Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων περιλαμβάνει διάφορες παραμέτρους, ωστόσο είναι κοινά παραδεκτό ότι για να θεωρηθεί έγκυρη μια καταγραφή ΤΕΟΑΕs θα πρέπει να έχει ένταση σήματος τουλάχιστον 3 dB μεγαλύτερη από τον εξωγενή θόρυβο στις συχνότητες 1 – 4KHz και υψηλή αναπαραγωγιμότητα (reproducibility) στη ζώνη των 2KHz. Η ένταση των ΤΕΟΑΕs ελαττώνεται όσο αυξάνεται η ηλικία ενώ αναφορικά με τους ενήλικες, πιο έντονες εκπομπές εμφανίζονται στις γυναίκες και στο δεξί ους ⁽¹⁶³⁾. Αυτές οι διαφοροποιήσεις δεν υπάρχουν στην περίπτωση των νεογνών στα οποία η ένταση των εκπομπών είναι μεγαλύτερη κατά τουλάχιστον 10 dB από ότι στους ενήλικες. Μάλιστα, έχει παρατηρηθεί ότι τα νεογνά εμφανίζουν πιο έντονες ΤΕΟΑΕs σε σχέση με τους ενήλικες στις υψηλές συχνότητες γεγονός που αποδίδεται στις σημαντικές ανατομικές διαφορές του έξω και του μέσου ωτός του στις δύο αυτές ηλικιακές ομάδες ⁽¹⁶⁴⁾. Συγκεκριμένα, ενώ το έσω ους είναι πλήρως διαμορφωμένο και λειτουργικό κατά την γέννηση, ο έξω ακουστικός πόρος είναι μικρότερος με πιο ελαστικό δέρμα, η τυμπανική μεμβράνη έχει σχεδόν οριζόντια διάταξη και το μέσο ους μπορεί να περιέχει ακόμα μικρή ποσότητα εμβρυικού μεσεγγύματος ή αμνιακού υγρού.

Η διαδικασία προσδιορισμού των ΤΕΟΑΕs είναι γρήγορη, με μέση διάρκεια εκτέλεσης 1min, μη παρεμβατική και εύκολη για αυτό κι έχει καθιερωθεί ως η εξέταση εκλογής για τον νεογνικό έλεγχο ακοής. Η τεχνολογική εξέλιξη των συσκευών screening ακοής, που πλέον είναι φορητές και παρέχουν απλοποιημένα αποτελέσματα για την επιτυχή καταγραφή ή όχι των ωτοακουστικών εκπομπών, έχει βοηθήσει ιδιαίτερα όσον αφορά την υλοποίηση του ΚΝΕΑ. Σημαντικό πλεονέκτημα της εξέτασης είναι το ότι γίνεται πολύ καλά ανεκτή από τα βρέφη για αυτό και μπορεί να εκτελεστεί κατά τη διάρκεια του ύπνου τους χωρίς να απαιτείται ποτέ καταστολή. Ένα μικρό ακουστικό εισάγεται στον ΕΑΠ του νεογνού, το οποίο λειτουργεί παράλληλα και σαν πολύ ευαίσθητο μικρόφωνο καταγραφής, δηλαδή αφενός ερεθίζει το αυτί με ηχητικά σήματα συνήθως τύπου click και αφετέρου εντοπίζει τις ωτοακουστικές εκπομπές που προέρχονται από τον κοχλία και φθάνουν στον έξω ακουστικό πόρο. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται από τον εξεταστή

κατά την είσοδο του ακουστικού ώστε να μην συμπέσουν τα τοιχώματα του πόρου, ενώ στην άκρη του ακουστικού θα πρέπει να προσαρμόζεται το κατάλληλου πάχους βύσμα κάθε φορά, για να εφαρμόζει ακριβώς στον ΕΑΠ του νεογνού και να περιορίζει αποτελεσματικά την καταγραφή εξωτερικών θορύβων και παρασίτων από το μικρόφωνο. Σε κάθε περίπτωση, για να θεωρηθούν αξιόπιστα τα αποτελέσματα θα πρέπει να ελέγχονται συγκεκριμένες παράμετροι όπως: η σταθερότητα του σήματος να είναι $\geq 75\%$, το ερέθισμα να έχει μέγιστη ένταση 77-83 dB, ο εξωγενής θόρυβος να είναι ≤ 40 dB SPL, το φάσμα των εκπομπών να συμπίπτει με αυτό του ερεθίσματος (1 – 4KHz) και τέλος να υπάρχουν τουλάχιστον 50 καταγραφές εκπομπών υπό αυτές τις προϋποθέσεις.

Η μέτρηση των ΤΕΟΑΕs έχει αποδειχθεί εύχρηστη και αξιόπιστη μέθοδος με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Η χρησιμότητά της στην ανίχνευση βαρηκοΐας που οφείλεται σε κοχλιακές βλάβες είναι μεγάλη, για αυτό και εφαρμόζεται στον έλεγχο της θορυβογενούς απώλειας ακοής και στην διαφοροδιάγνωση κεντρικής από περιφερική ακουστική βλάβη. Σαφέστατα, όμως, τη μεγαλύτερη κλινική εφαρμογή της την βρήκε στον νεογνικό έλεγχο ακοής όπου δίνει μία σαφή εικόνα για την φυσιολογική αντίδραση του νεογνικού ωτός τουλάχιστον μέχρι το επίπεδο των έξω τριχωτών κυττάρων σε περιπτώσεις λοιμώξεων όπως η μηνιγγίτιδα, χορήγησης ωτοτοξικών φαρμάκων ή χημειοθεραπείας, αλλά και σε περιστατικά καθυστέρησης ανάπτυξης λόγου σε μεγαλύτερα παιδιά όπου διερευνάται το ενδεχόμενο όψιμης νευροαισθητηρίας βαρηκοΐας. Αν, μάλιστα, συνδυαστεί με τη μέθοδο καταγραφής των ακουστικών προκλητών δυναμικών του εγκεφαλικού στελέχους, που θα περιγραφεί αμέσως παρακάτω, τότε παρέχονται σημαντικές πληροφορίες για ολόκληρη σχεδόν την ακουστική οδό.

6.2. Ακουστικά Προκλητά Δυναμικά

Η δημιουργία και η αγωγή των νευρικών ερεθισμάτων στηρίζεται στην ηλεκτρική διέγερση μέσω εκπόλωσης και υπερπόλωσης των νευρικών κυττάρων. Όσον αφορά το αυτό, η μηχανική ενέργεια ενός ηχητικού ερεθίσματος που φτάνει στον κοχλία μετατρέπεται σε ηλεκτρική και άγεται μέσω της ακουστικής νευρικής οδού μέχρι τα ανώτερα εγκεφαλικά κέντρα. Η ηλεκτρική αυτή δραστηριότητα μπορεί να

ανιχνευθεί και να μελετηθεί με την ακοομετρία ακουστικών προκλητών δυναμικών που περιλαμβάνει τρεις βασικές κατηγορίες ηλεκτροφυσιολογικών μεθόδων καταγραφής: την ηλεκτροκοχλιογραφία (electrocochleography - ECoG), την ακοομετρία ακουστικών προκλητών δυναμικών του εγκεφαλικού στελέχους (auditory brainstem responses – ABR) και την ακοομετρία φλοιϊκών προκλητών ακουστικών δυναμικών (cortical electrical response audiometry – CERA).

Και οι τρεις αυτές μέθοδοι καταγράφουν ηλεκτρικά δυναμικά, σε διαφορετικές περιοχές όμως της ακουστικής οδού, από την περιφέρεια προς τον ακουστικό φλοιό. Έτσι, με την ηλεκτροκοχλιογραφία μελετώνται τα δυναμικά ενεργείας που δημιουργούνται εντός του κοχλίου και τα οποία εμφανίζονται 1 - 4 msec μετά από ηχητικό ερεθισμό, ενώ με την μέθοδο CERA εξετάζονται τα δυναμικά που παράγονται στα ανώτερα ακουστικά κέντρα μεταξύ 10 – 1000 msec και αντανakλούν τη δραστηριότητα στο θάλαμο, τον πρωτογενή και δευτερογενή ακουστικό φλοιό καθώς και τις συνδεδεμένες με αυτόν νευρικές περιοχές. Η πιο ευρέως, όμως, χρησιμοποιούμενη μέθοδος στην κλινική πράξη είναι η ακοομετρία των προκλητών δυναμικών του εγκεφαλικού στελέχους, με καταγραφές δυναμικών που προκύπτουν από την ηλεκτρική δραστηριότητα του ακουστικού νεύρου και του εγκεφαλικού στελέχους και ανιχνεύονται περίπου 2 – 10 msec μετά από την εφαρμογή του ηχητικού ερεθίσματος ⁽¹⁵⁹⁾. Στην ουσία, τα ABR είναι η καταγραφή του νευρικού ερεθίσματος καθώς αυτό οδεύει διαμέσου του ακουστικού νεύρου από τον κοχλία προς το στέλεχος. Αν και το νευρικό σύστημα εμφανίζει μια μόνιμη χαμηλής έντασης ηλεκτρική δραστηριότητα, όταν επιδράσει κάποιο ερέθισμα η δραστηριότητα αυτή γίνεται πιο έντονη κατά τόπους, καθώς το ερέθισμα άγεται κεντρικά. Έτσι, με τη χρήση ηλεκτροδίων επιφανείας και κατάλληλου λογισμικού μπορούμε να ανιχνεύσουμε και να μελετήσουμε την ένταση και την ταχύτητα αγωγής των νευρικών ερεθισμάτων.

Στην περίπτωση των ABR τοποθετούνται μετά από καλό καθαρισμό του δέρματος τρία ηλεκτρόδια, ένα ενεργό ηλεκτρόδιο καταγραφής (θετικό) στο κέντρο του μετώπου, ένα ηλεκτρόδιο αναφοράς (αρνητικό) στη μαστοειδή απόφυση του εξεταζόμενου ωτός και ένα ηλεκτρόδιο γείωσης στην παρειά του ασθενούς. Με ειδικό ακουστικό, το οποίο φέρει βύσμα κατάλληλου πάχους για να εφαρμόζει

ικανοποιητικά στον έξω ακουστικό πόρο του εξεταζόμενου, χορηγούνται ηχητικά ερεθίσματα συνήθως τύπου click που προκαλούν ταυτόχρονα δυναμικό ενεργείας σε πολλές νευρικές ίνες. Η καταγραφή μέσω των ηλεκτροδίων επιφανείας ξεκινά την στιγμή της εφαρμογής του ερεθίσματος και τα ηλεκτρικά δυναμικά που αναπτύσσονται κατά μήκος της ακουστικής οδού μελετώνται σε προκαθορισμένα χρονικά διαστήματα. Συνολικά χορηγούνται 2000 ή 2048 (δυνάμεις του 2) ερεθίσματα αλλά μπορεί να απαιτηθούν και πολύ περισσότερα μέχρι να υπάρξει ένα αξιόπιστο αποτέλεσμα. Με ειδικό λογισμικό οι καταγραφές ομαδοποιούνται, αθροίζονται, αφαιρείται ο θόρυβος και οι καταγραφές που οφείλονται στην λειτουργία σε φάση ηρεμίας των νευρικών οδών κι εξάγεται ένας μέσος όρος ηλεκτρικής απόκρισης σε διάφορες χρονικές περιόδους, ο οποίος σχηματικά εκφράζεται με μια αλληλουχία κυμάτων.

Από την καταγραφή των ABR μπορούν να προκύψουν έως και 15 ευδιάκριτα κύματα αλλά συνήθως εξετάζονται τα πρώτα έξι βασικά. Το κύμα I θεωρείται ότι προκύπτει από το περιφερικό τμήμα του κοχλιακού νεύρου, ενώ το κύμα II από το αντίστοιχο κεντρικό τμήμα. Η νευροηλεκτρική δραστηριότητα στους κοχλιακούς πυρήνες ευθύνεται για την εμφάνιση του κύματος III, ενώ το κύμα IV παράγεται όταν το νευρικό ερέθισμα φθάσει στους πυρήνες του συμπλέγματος της άνω ελαίας. Το πολύ σημαντικό κύμα V αντανakλά τη δραστηριότητα στον έξω λημνίσκο και τα οπίσθια διδύμια, ενώ τέλος το κύμα VI προέρχεται από το έσω γονατώδες σώμα. Το βασικότερο χαρακτηριστικό όλων των κυμάτων είναι ο λανθάνων χρόνος (latency), δηλαδή η χρονική διάρκεια που μεσολαβεί από την έναρξη της χορήγησης του ερεθίσματος μέχρι να σχηματιστεί η κορυφή κάθε κύματος στην κυματομορφή των ABR. Έχει παρατηρηθεί ότι, στην περίπτωση ύπαρξης φυσιολογικής ακοής, ο λανθάνων χρόνος έχει συγκεκριμένη και σταθερή τιμή για κάθε κύμα ανεξαρτήτως επαναλαμβανόμενων μετρήσεων. Έτσι, το κύμα I έχει λανθάνοντα χρόνο 2msec, το II έχει 3 msec, το III έχει 4msec, το IV έχει 5msec και το V περίπου 6 msec, με σταθερή απόκλιση της τάξης του 0.1 – 0.2 msec. Οποιαδήποτε μεταβολή στον λανθάνοντα χρόνο κάποιου κύματος μπορεί να δηλώνει βλάβη στην νευρική ακουστική οδό. Σημαντικός είναι και ο προσδιορισμός της ενδοκυματικής καθυστέρησης (interwave latency), όπου μετράται ο χρόνος μεταξύ της εμφάνισης

δύο κορυφών στην κυματομορφή. Συγκεκριμένα, ελέγχεται η καθυστέρηση μεταξύ κύματος I και κύματος III, III και V καθώς και μεταξύ I και V. Ειδικά το διάστημα I-V ονομάζεται κεντρικός χρόνος ή χρόνος εγκεφαλικού στελέχους και υποδηλώνει οπισθοκοχλιακή βλάβη εάν η τιμή του ξεπερνά τα 4,4 msec. Το κύμα V είναι το πιο αναγνωρίσιμο, καταγράφεται σε εντάσεις ηχητικού ερεθίσματος πολύ κοντά στον ακουστικό ουδό και δεν επηρεάζεται από τον ρυθμό επανάληψης του ερεθίσματος.

Τα ABR στην περίπτωση των νεογνών έχουν σημαντικές διαφορές σε σχέση με των ενηλίκων. Συγκεκριμένα, εμφανίζεται μια σειρά χαμηλοκόρυφων κυμάτων χωρίς κάποιο σταθερό μοτίβο, ενώ ευδιάκριτα είναι μόνο το I και το V και σε τουλάχιστον τα μισά υγιή βρέφη καταγράφεται και το κύμα III. Η ανωριμότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος ευθύνεται κατά πάσα πιθανότητα για τις αυξημένες τιμές στους λανθάνοντες χρόνους των κυμάτων αυτών, καθώς έχει παρατηρηθεί ότι μέχρι τον πρώτο χρόνο της ζωής καταλήγουν να προσεγγίζουν τις τιμές που καταγράφονται στους ενήλικες. Ωστόσο, τα ABR παραμένουν βασική εξέταση για τον προσδιορισμό του ακουστικού ουδού και την έγκαιρη αναγνώριση οπισθοκοχλιακών βλαβών που προκαλούν βαρηκοΐα σε αυτήν την ευαίσθητη από κάθε άποψη κατηγορία ασθενών. Παρόλο που το κύριο φάσμα συχνοτήτων τους είναι μεταξύ 1 – 4 KHz, έχουν ειδικότητα και ευαισθησία που ξεπερνά το 95% και αυτό καθιστά τα αποτελέσματα ιδιαίτερα αξιόπιστα.

Η τεχνολογική εξέλιξη των μεθόδων καταγραφής οδήγησε στην εισαγωγή των αυτοματοποιημένων ABR (aABR), τα οποία έχουν ως θεωρητική βάση όλες τις παραμέτρους των κλασικών ABR αλλά διαθέτουν πολύ απλοποιημένο τρόπο ανίχνευσης και αξιολόγησης των προκλητών δυναμικών. Έτσι, η κυματομορφή που καταγράφει μια συσκευή aABR συγκρίνεται αυτόματα, από ειδικό λογισμικό, με μια επιθυμητή φυσιολογική κυματομορφή που αντιστοιχεί σε φυσιολογική ακοή και αναλόγως την ταύτιση των δύο, η συσκευή εξάγει αποτέλεσμα επιτυχίας ή αποτυχίας της εξέτασης (pass/refer). Ο συνολικός χρόνος της εξέτασης έχει μειωθεί σημαντικά και δεν απαιτείται πλέον ιδιαίτερη εξειδίκευση για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Μάλιστα, οι σύγχρονες συσκευές, εκτός του ότι είναι φορητές, ενσωματώνουν και το πρόγραμμα καταγραφής των ωτοακουστικών εκπομπών, γεγονός που τις καθιστά βασικό εργαλείο για την εκτέλεση προγραμμάτων ΚΝΕΑ.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή

Η ανάγκη του ανθρώπου για επικοινωνία είναι ένα σύμφυτο χαρακτηριστικό που εκδηλώνεται ήδη από τα πρώτα στάδια της ανάπτυξής του. Η αίσθηση της ακοής είναι βασική για την ολοκληρωμένη αντίληψη αλλά και αλληλεπίδραση του ατόμου μέσα στο κοινωνικό περιβάλλον. Η ομιλία είναι ο κυρίαρχος κώδικας επικοινωνίας που χρησιμοποιείται καθολικά για την έκφραση ιδεών και συναισθημάτων, την καθημερινή κοινωνική επαφή και τη μετάδοση πληροφοριών.

Αντίθετα με παλαιότερες καθιερωμένες απόψεις, πλέον είναι δεδομένο ότι η ακοή και η ομιλία είναι δύο λειτουργίες άρρηκτα συνδεδεμένες μεταξύ τους. Σύμφωνα με τη θεωρία της νευροπλαστικότητας του εγκεφάλου, τα ακουστικά ερεθίσματα κατά τα τρία πρώτα χρόνια της ζωής δημιουργούν τα βασικά λεκτικά πρότυπα και καθορίζουν την φυσιολογική ανάπτυξη της ομιλίας. Η βαρηκοΐα, κατά την κρίσιμη εξελικτικά αυτή περίοδο, συνεπάγεται καταστροφικές επιπτώσεις στην ποιότητα της ομιλίας με απώτερες αρνητικές συνέπειες σε ψυχοκοινωνικό, οικονομικό και ακαδημαϊκό επίπεδο ^(165,166). Το γεγονός αυτό επιβάλλει την όσο το δυνατό γρηγορότερη αναγνώριση των παιδιών με συγγενή απώλεια ακοής, την άμεση διάγνωση και την έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση.

Η συγγενής βαρηκοΐα, πέραν των προβλημάτων που επιφέρει εάν μείνει αδιάγνωστη, είναι ίσως η πιο συχνή αισθητηριακή βλάβη της νεογνικής ηλικίας με 665000 παιδιά το χρόνο παγκοσμίως να γεννιούνται με σοβαρή νευροαισθητήρια βαρηκοΐα ενώ, αν προσθέσουμε και τις περιπτώσεις παιδιών που θα εμφανίσουν όψιμη απώλεια ακοής μέχρι την ηλικία των 9 ετών, τότε ο αριθμός αυτός σχεδόν διπλασιάζεται ⁽¹⁶⁷⁾. Αναφερόμενοι στον γενικό πληθυσμό, περίπου 1 – 3 νεογνά ανά 1000 γεννήσεις πάσχουν από συγγενή βαρηκοΐα, με την επίπτωση να φθάνει το 2 – 5% στον πληθυσμό υψηλού κινδύνου όπως είναι τα νεογνά της MENN. Η αυξημένη αυτή επίπτωση στα νεογνά της MENN οφείλεται στην ύπαρξη ενός ή περισσότερων επιβαρυντικών παραγόντων που σχετίζονται με την εμφάνιση νευροαισθητήριας απώλειας ακοής. Η αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου συχνά απαιτεί υψηλό δείκτη κλινικής υποψίας, ενώ ο βαθμός συμμετοχής τους καθώς και ο μηχανισμός

της επίδρασής τους στην ανάπτυξη βαρηκοΐας παραμένει ακόμα ανοικτό πεδίο για την επιστημονική έρευνα.

Η Joint Committee on Infant Hearing το 2007 εξέδωσε αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες για την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση της παιδικής βαρηκοΐας. Σαν βασικός άξονας της προσπάθειας αυτής ορίστηκε ο καθολικός νεογνικός έλεγχος ακοής (KNEA) μέσω των ηλεκτροφυσιολογικών μεθόδων των ωτοακουστικών εκπομπών (OAEs) και των αυτοματοποιημένων προκλητών δυναμικών του εγκεφαλικού στελέχους (aABR). Σαν στόχος τέθηκε η έναρξη, μέχρι την ηλικία των έξι μηνών, της εξατομικευμένης θεραπευτικής παρέμβασης με χρήση ακουστικών βοηθημάτων ή με την τοποθέτηση, στις περιπτώσεις που είναι απαραίτητο και εφικτό, κοχλιακών εμφυτευμάτων. Στα νεογνά που δεν παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου, ο έλεγχος ακοής προτείνεται να γίνεται αρχικά μόνο με OAEs, ενώ στον πληθυσμό των παιδιών υψηλού κινδύνου η χρήση των aABR σε συνδυασμό με OAEs κρίνεται επιβεβλημένη ⁽²⁴⁾. Ο λόγος είναι η αυξημένη επίπτωση, σε αυτή την κατηγορία νεογνών, της ακουστικής νευροπάθειας (ANSD), η οποία συνιστά οπισθοκοχλιακή παθολογία και μπορεί να μείνει αδιάγνωστη αν ο έλεγχος ακοής δεν γίνει με το συνδυασμό των δύο εξετάσεων .

Η κατηγοριοποίηση των νεογνών σε ομάδες χαμηλού και υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη συγγενούς ή και όψιμης παιδικής βαρηκοΐας γίνεται με βάση την ύπαρξη, στο ατομικό και κληρονομικό ιστορικό τους, παραγόντων που να θεωρούνται υπεύθυνοι για πιθανή απώλεια ακοής. Η συγγενής βαρηκοΐα προκαλείται σε ποσοστό 30 - 50% από περιβαλλοντικούς παράγοντες που δρουν στην ενδομήτρια και περιγεννητική περίοδο. Καταστάσεις που απαιτούν εξειδικευμένη φροντίδα σε ΜΕΝΝ, όπως η πρόωρη γέννηση πριν τις 32 εβδομάδες κύησης, το χαμηλό βάρος γέννησης μικρότερο από 1500 gr, η επιμόλυνση του νεογνού από λοιμώξεις της ομάδας TORCH, η μηνιγγίτιδα και η περιγεννητική ασφυξία, είναι κάποιοι από τους παράγοντες που έχουν συχνά ενοχοποιηθεί για εμφάνιση νευροαισθητήριας βαρηκοΐας στη νεογνική και παιδική ηλικία.

Η κληρονομικότητα ευθύνεται για το 50 -70 % των περιπτώσεων συγγενούς βαρηκοΐας με πάνω από 100 γονίδια και 400 σύνδρομα να έχουν περιγραφεί τα

τελευταία 20 χρόνια. Η βελτίωση των μεθόδων του γονιδιακού ελέγχου συνέβαλε σημαντικά στη μελέτη της γενετικής βάσης της βαρηκοΐας με την ανακάλυψη ενός νέου ή αλληλόμορφου γονιδίου, που σχετίζεται με την απώλεια ακοής, σχεδόν κάθε μήνα ⁽⁶⁸⁾. Σύνδρομα όπως το Waardenburg, το Pendred, το Usher και άλλα που περιλαμβάνουν στα βασικά φαινοτυπικά τους χαρακτηριστικά και την απώλεια ακοής, εκτιμάται ότι απαντώνται στο 30% των περιπτώσεων κληρονομικής βαρηκοΐας. Το υπόλοιπο 70% δεν σχετίζεται με σύνδρομα αλλά μάλλον με σημειακές μεταλλάξεις, όπως η μετάλλαξη του γονιδίου της κοννεξίνης 26 (GJB2) που είναι και η συχνότερη. Ωστόσο, περιγράφονται και γονιδιακοί τόποι που σχετίζονται με την εμφάνιση τόσο συνδρομικής όσο και μη-συνδρομικής βαρηκοΐας ^(78,168).

Η παρουσία παραγόντων κινδύνου δεν καταλήγει πάντα σε εμφάνιση απώλειας ακοής, ωστόσο, η εντόπισή τους οφείλει να συνοδεύεται από ενδελεχή εκτίμηση της νεογνικής ακουστικής ικανότητας και αυξημένη εγρήγορση, τόσο από το ιατρικό προσωπικό όσο και από τους γονείς, για την πιθανότητα εμφάνισης καθυστερημένης παιδικής βαρηκοΐας. Παρόλα αυτά, είναι δεδομένο ότι ο νεογνικός έλεγχος ακοής δεν πρέπει να περιορίζεται μόνο στην ομάδα υψηλού κινδύνου αλλά να καλύπτει ιδανικά τον συνολικό αριθμό των γεννήσεων, αφού σχεδόν τα μισά βαρήκοα παιδιά δεν εμφανίζουν κανέναν σαφή παράγοντα κινδύνου, ενώ περίπου το 90% των παιδιών με πρακτική κώφωση έχουν γονείς με φυσιολογική ακοή ⁽¹⁶⁹⁾.

Ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι η διερεύνηση των παραγόντων υψηλού κινδύνου για εμφάνιση βαρηκοΐας στον πληθυσμό των νεογνών που νοσηλεύονται στη ΜΕΝΝ του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «Αττικό». Μελετάται η επίπτωσή τους καθώς και η συσχέτισή τους με την νεογνική ακοή, η οποία εξετάσθηκε με τον συνδυασμό των μεθόδων των aABR και ΤΕΟΑΕs. Διερευνάται η συχνότητα εμφάνισης της συγγενούς βαρηκοΐας και της ακουστικής νευροπάθειας στο δείγμα των ασθενών της μελέτης και εξετάζονται οι παράμετροι που αφορούν στη βελτίωση του προγράμματος νεογνικού ελέγχου ακοής.

2. Ασθενείς – Μέθοδος

Η παρούσα προοπτική μελέτη κοόρτης διενεργήθηκε στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «ΑΤΤΙΚΟ» με τη σύμφωνη γνώμη της διευθύνσεως της Παιδιατρικής Κλινικής. Το πρωτόκολλο της μελέτης εξετάσθηκε και εγκρίθηκε από την επιστημονική επιτροπή βιοηθικής του νοσοκομείου. Κατά τη διεξαγωγή της ιατρικής έρευνας τηρήθηκαν οι όροι και οι αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι (DoH) ⁽¹⁷⁰⁾.

Στη μελέτη αυτή συμπεριλήφθησαν συνολικά 453 νεογνά τα οποία νοσηλεύτηκαν στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών του νοσοκομείου μας για τουλάχιστον 24 ώρες. Κριτήριο ένταξης στη μελέτη αποτέλεσε η επιβεβαιωμένη ύπαρξη ενός ή περισσότερων παραγόντων κινδύνου για εμφάνιση συγγενούς βαρηκοΐας, όπως αυτοί περιγράφονται στις κατευθυντήριες οδηγίες της Joint Committee on Infant Hearing και στη διεθνή βιβλιογραφία.

Όλα τα νεογνά υποβλήθηκαν σε δοκιμασία ελέγχου ακοής με συνδυασμένη χρήση των μεθόδων των παροδικά προκλητών ωτοακουστικών εκπομπών (Transiently Evoked OtoAcoustic Emissions – TEOAEs) και αυτοματοποιημένων προκλητών δυναμικών του εγκεφαλικού στελέχους (automated Auditory Brainstem Responses – aABRs).

Για κάθε νεογνό ξεχωριστά, τηρήθηκε προσωπικό ιατρικό αρχείο που περιελάμβανε συναφείς με τη μελέτη πληροφορίες από το περιγεννητικό ατομικό ιστορικό, την πορεία της νοσηλείας του στη ΜΕΝΝ, το κληρονομικό του ιστορικό σε βάθος δύο γενεών καθώς και σημεία και ευρήματα από την νεογνολογική και ωτορινολαρυγγολογική κλινική εξέταση. Επίσης, εξετάστηκαν και σημειώθηκαν σημαντικές πληροφορίες από το μαιευτικό ιστορικό της μητέρας, ενώ τα αποτελέσματα του νεογνικού ελέγχου ακοής κατεγράφησαν για κάθε εξεταστική μέθοδο και για κάθε εξεταζόμενο ος ξεχωριστά.

Προηγήθηκε της οποιασδήποτε συλλογής ιατρικών δεδομένων και κλινικής εξέτασης, η λεπτομερής και πλήρης ενημέρωση των γονέων και κηδεμόνων των παιδιών για την διαδικασία του ελέγχου της ακοής και ζητήθηκε η συγκατάθεσή

τους προκειμένου να συμπεριληφθεί το παιδί τους στη μελέτη. Επίσης, ενημερώθηκαν ότι δύνανται να ζητήσουν την διακοπή της συμμετοχής του παιδιού οποτεδήποτε το έκριναν απαραίτητο. Στην παρούσα μελέτη, κανένας γονέας δεν αρνήθηκε την συμμετοχή.

Όλες οι ακοολογικές δοκιμασίες έλαβαν χώρα σε ήσυχο εξεταστικό χώρο εντός των εγκαταστάσεων της ΜΕΝΝ, παρουσία νεογνολόγου ή άλλου εξειδικευμένου προσωπικού, προκειμένου να διασφαλιστεί η υγεία των νεογνών κατά τη διάρκεια των εξετάσεων. Ωστόσο, καμία αιφνίδια επιδείνωση της γενικής κατάστασης των εξεταζόμενων δεν προέκυψε μέχρι και την ολοκλήρωση της μελέτης και σε καμία περίπτωση δεν χρειάστηκε να διακοπεί η εξέταση.

Για την διενέργεια του ακοολογικού ελέγχου χρησιμοποιήθηκε ιατρικός εξοπλισμός που ανήκει στην Β' Πανεπιστημιακή ΩΡΛ Κλινική του νοσοκομείου. Όλα τα νεογνά εξετάστηκαν από συγκεκριμένο εκπαιδευμένο προσωπικό με τη χρήση πάντα των ίδιων συσκευών καταγραφής ΤΕΟΑΕs και aABRs. Τα αποτελέσματα, πέραν του αρχείου της μελέτης, καταγράφηκαν στον ιατρικό φάκελο των νεογνών και στο βιβλιάριο υγείας τους. Τηρήθηκε το ιατρικό απόρρητο καθόλη τη διάρκεια διεξαγωγής της μελέτης.

Οι παράγοντες κινδύνου που εξετάστηκαν ήταν οι εξής παρακάτω:

1. Οικογενειακό ιστορικό μόνιμης παιδικής βαρηκοΐας
2. Προωρότητα (ηλικία κύησης <32 εβδομάδων)
3. Χαμηλό βάρος γέννησης (<1500gr)
4. Περιγεννητική ασφυξία (Apgar score 0 – 6 στα πρώτα 5 λεπτά)
5. Μηχανικός αερισμός
6. Χορήγηση ωτοτοξικών φαρμάκων (αμινογλυκοσίδες, διουρητικά της αγκύλης)
7. Υπερχολερυθριναιμία (έμμεση χολερυθρίνη >17mg/dl με ανάγκη αφαιμαξομετάγγισης)
8. Ενδομήτριες λοιμώξεις της ομάδας TORCH
9. Κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες του έξω ωτός και του κροταφικού οστού

10. Σύνδρομα ή φυσικά ευρήματα ως μέρος του φαινότυπου συνδρόμων που εμφανίζουν σαφή συσχέτιση με εμφάνιση βαρηκοΐας
11. Περιγεννητικές λοιμώξεις από ιούς ή βακτήρια που σχετίζονται με απώλεια ακοής (π.χ. μηνιγγίτιδα)
12. Ενδοκράνια αιμορραγία – Κρανιοεγκεφαλική κάκωση
13. Νευρολογικές διαταραχές

Πριν τον ακοολογικό έλεγχο όλα τα νεογνά υπεβλήθησαν σε ωτοσκοπική εξέταση του έξω ακουστικού πόρου και της τυμπανικής μεμβράνης κι έγινε καθαρισμός ώτων όπου κρίθηκε απαραίτητο. Οι ακοολογικές δοκιμασίες συνήθως γίνονταν αφού τα βρέφη είχαν σιτιστεί προκειμένου να βρίσκονται σε ηρεμία ή να έχουν κοιμηθεί. Ανήσυχια ή διεγερτικά βρέφη δεν εξετάζονταν μέχρι να βρεθούν σε ήσυχη κατάσταση, για να μην υπάρξουν αλλοιώσεις των αποτελεσμάτων λόγω θορύβου. Σε καμία περίπτωση δεν απαιτήθηκε φαρμακευτική καταστολή.

Σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης, όλα τα νεογνά αρχικά εξετάσθηκαν με aABRs σε συνδυασμό με TEOAEs, τουλάχιστον 48 ώρες μετά την γέννησή τους. Ο έλεγχος γινόταν για κάθε ους ξεχωριστά και εάν καταγραφόταν φυσιολογική έκλυση TEOAEs/aABRs, το αποτέλεσμα θεωρείτο επιτυχές (PASS). Η απουσία ή η μη-φυσιολογική έκλυσή τους σήμαινε αποτυχία της εξετάσεως (REFER). Όλα τα νεογνά με REFER αποτέλεσμα σε κάποια από τις δύο δοκιμασίες και σε τουλάχιστον ένα ους, κλήθηκαν να επαναλάβουν την εξέταση μέχρι τον πρώτο μήνα ζωής τους. Στην επανεξέταση επαναλαμβάνονταν οι δύο δοκιμασίες και για τα δύο ότα ανεξαρτήτως του αρχικού αποτελέσματος. Τα νεογνά που εμφάνισαν REFER αποτελέσματα και μετά την επανεξέτασή τους, παραπέμπονταν στο ιατρείο παιδικής βαρηκοΐας της ΩΡΛ κλινικής του νοσοκομείου για εξειδικευμένο διαγνωστικό ακοολογικό έλεγχο. Σε κάθε στάδιο του ελέγχου της ακοής οι γονείς/κηδεμόνες ενημερώνονταν με σαφήνεια για τα αποτελέσματα των εξετάσεων και την σημασία τους, καθώς και για την ανάγκη παρακολούθησης ή περαιτέρω διαγνωστικού ελέγχου.

Η συσκευή που χρησιμοποιήθηκε κατά τη διεξαγωγή της μελέτης ήταν η Madsen Accuscreen Pro OAE/ABR Screener Audiometer (Madsen – GN Otometrics). Πρόκειται για πλήρως φορητή, επαναφορτιζόμενη συσκευή με δυνατότητα εκτέλεσης τόσο ΤΕΟΑΕs όσο και αΑΒRs. Διαθέτει λογισμικό επεξεργασίας των καταγραφόμενων ωτοακουστικών εκπομπών/προκλητών δυναμικών και σύγκρισής τους με φυσιολογικά πρότυπα απαντήσεων, οπότε εξάγει αυτόματα το αποτέλεσμα της εξέτασης με τη μορφή PASS ή REFER. Επίσης αυτόματα γίνεται η ρύθμιση της σταθερότητας του ακουστικού ερεθίσματος, οι αλλαγές στις εξεταζόμενες συχνότητες καθώς και η στάθμιση του εξωτερικού θορύβου. Πριν την έναρξη της καταγραφής, η συσκευή ελέγχει την σχέση σήματος προς θόρυβο για να εξασφαλιστεί η εγκυρότητα των αποτελεσμάτων. Επί ύπαρξης ισχυρών ηχητικών παρασίτων, η εξέταση δεν ξεκινά ή εάν είναι ήδη σε εξέλιξη, διακόπτεται αυτόματα.

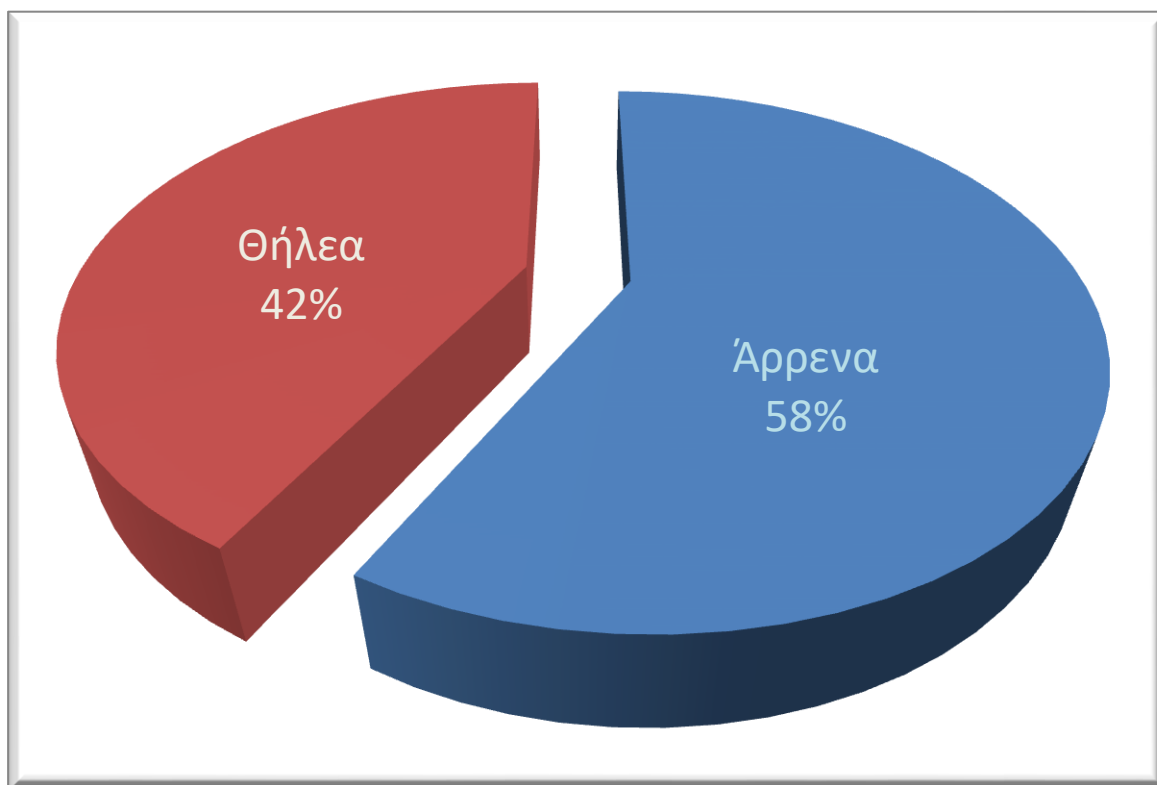
Όσον αφορά τις ΤΕΟΑΕs, η εν λόγω συσκευή παράγει μη-γραμμικά ερεθίσματα τύπου click σε εντάσεις 70 – 84 dB SPL, με ρυθμό 67-76 click/sec, σε εύρος συχνοτήτων από 1.5 – 4.5 KHz. Για την εξέταση των αΑΒRs χορηγούνται ερεθίσματα τύπου chirp, σε εντάσεις 30,35,40 και 45 dB HL, με ρυθμό 78-82 chirp/sec. Οι αποδεκτές αντιστάσεις στα ηλεκτρόδια καταγραφής είναι $\leq 12\text{K}\Omega$.

Τα ηχητικά ερεθίσματα χορηγούνταν μέσω του ακουστικού της συσκευής, το οποίο προσαρμοζόταν στον έξω ακουστικό πόρο των νεογνών με τη βοήθεια μαλακών βυσμάτων διαφόρων διαστάσεων, ούτως ώστε να επιτευχθεί η καλύτερη εφαρμογή και να μειωθεί η επίδραση του εξωτερικού θορύβου. Οι ΤΕΟΑΕs καταγράφονταν από ευαίσθητο μικρόφωνο ενσωματωμένο στο ακουστικό της συσκευής. Όσον αφορά τα αΑΒRs, τρία αυτοκόλλητα ηλεκτρόδια τοποθετούνταν στην κεφαλή του εξεταζόμενου νεογνού, ένα ενεργό ηλεκτρόδιο καταγραφής (θετικό / λευκό) στο κέντρο του μετώπου, ένα ηλεκτρόδιο αναφοράς (αρνητικό / κόκκινο) στη μαστοειδή απόφυση του εξεταζόμενου ωτός και ένα ηλεκτρόδιο γείωσης (κοινό / μαύρο) στην παρειά του νεογνού. Πριν την τοποθέτηση των ηλεκτροδίων, το δέρμα καθαριζόταν επιμελώς με μη-αλκοολούχο διάλυμα και στο σημείο επαφής εφαρμοζόταν μικρή ποσότητα ηλεκτροαγώγιμου gel. Η σύνδεση των ηλεκτροδίων και η μέτρηση των αντιστάσεων ελεγχόταν αυτόματα από την συσκευή.

Τα δεδομένα της παρούσας μελέτης επεξεργάστηκαν με τη βοήθεια του στατιστικού λογισμικού Stata version 11 (StataCorp LP, Texas, USA). Η σύγκριση των κατηγορικών μεταβλητών έγινε με τη βοήθεια του Fisher Exact Test. Για να θεωρηθεί μια διαφορά στατιστικά σημαντική ορίστηκε η τιμή $p \leq 0.05$.

3. Αποτελέσματα

Συνολικά εξετάσθηκαν με συνδυασμό των μεθόδων ΤΕΟΑΕs και aABRs 453 νεογνά ηλικίας μεγαλύτερης των δύο ημερών και αφού είχαν νοσηλευτεί περισσότερο από 24 ώρες στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών. Άρρενα ήταν 267 (58%) και θήλεα 186 (42%).



Σχήμα 1. Κατανομή φύλου νεογνών

Κατά την αρχικό ακοολογικό έλεγχο, ΤΕΟΑΕs εκλύθηκαν φυσιολογικά (PASS) σε 421 (92.9%) νεογνά, ενώ 32 (7.6%) απέτυχαν στην εξέταση αυτή (REFER). Αντιστοίχως για τη δοκιμασία των aABRs, σε 382 (84.3%) νεογνά καταγράφηκαν φυσιολογικά προκλητά δυναμικά του εγκεφαλικού στελέχους (PASS), ενώ σε 71 (15.7%) νεογνά, η κυματομορφή ήταν απύσχα ή διαταραγμένη, με αποτέλεσμα να αποτύχουν στην εξέταση (REFER). Εξ' αυτών, σε 39 νεογνά (55%) οι ωτοακουστικές εκπομπές εκλύθηκαν φυσιολογικά, ενώ 32 (45%) παιδιά απέτυχαν και στις ΤΕΟΑΕs.

Όλα τα νεογνά που απέτυχαν στη δοκιμασία των προκλητών δυναμικών του εγκεφαλικού στελέχους ή / και στη δοκιμασία των ωτοακουστικών εκπομπών κρίθηκαν υποψήφια για επαναληπτικό ακοολογικό έλεγχο μέχρι τον πρώτο μήνα ζωής τους. Συνολικά κλήθηκαν για επανεξέταση 71 νεογνά εκ των οποίων 49 (69%) μόνο προσήλθαν, ενώ 22 (31%) δεν παρουσιάστηκαν, παρόλο που οι γονείς είχαν πλήρως ενημερωθεί για τα αποτελέσματα της αρχικής εξέτασης και την αναγκαιότητα επανάληψης της δοκιμασίας.

Τα συνολικά 49 παιδιά που προσήλθαν στην επανεξέταση υποβλήθηκαν ξανά σε πλήρη ακοολογικό έλεγχο ανεξαρτήτως των αρχικών αποτελεσμάτων τους. Φυσιολογική έκλυση ωτοακουστικών εκπομπών και προκλητών δυναμικών καταγράφηκε σε 33 από αυτά (67%), οπότε και θεωρήθηκαν ότι διαθέτουν φυσιολογική ακοή. Τα υπόλοιπα 16 παιδιά (33%) διαγνώστηκαν με πιθανή απώλεια ακοής (Hearing Impairment – HI) και παραπέμφθηκαν για περαιτέρω εξειδικευμένο ακοολογικό έλεγχο στο Ιατρείο Παιδικής Βαρηκοΐας του νοσοκομείου μας.

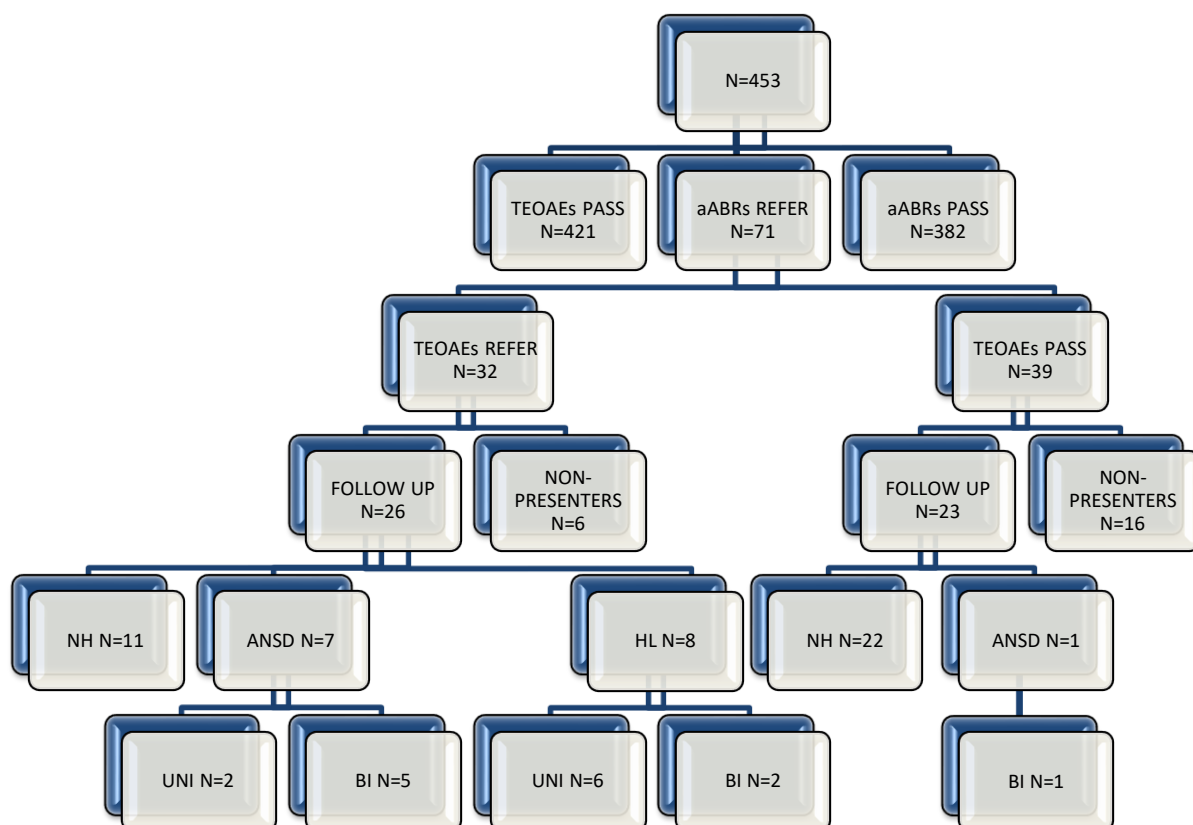
Συγκεκριμένα, από τα 16 αυτά νεογνά, 8 (50%) απέτυχαν τόσο στη δοκιμασία των ωτοακουστικών εκπομπών όσο και σε αυτήν των προκλητών δυναμικών, οπότε διαγνώστηκαν ότι πάσχουν από πιθανή νευροαισθητήρια απώλεια ακοής (Hearing Loss – HL). Μονόπλευρη εντόπιση της βαρηκοΐας παρατηρήθηκε σε 6 νεογνά από αυτά, ενώ τα εναπομείναντα 2 παιδιά εμφάνισαν αμφοτερόπλευρη απώλεια ακοής.

Επίσης, μετά την επανεξέταση, σε 8 παιδιά (50%) παρατηρήθηκε φυσιολογική καταγραφή ΤΕΟΑΕs με αποτυχία όμως στη δοκιμασία των aABRs. Τα παιδιά αυτά θεωρήθηκαν πιθανώς πάσχοντα από ακουστική νευροπάθεια (Auditory Neuropathy Spectrum Disease – ANSD). Συνολικά σε 6 νεογνά δεν καταγράφηκαν φυσιολογικά aABRs αμφοτερόπλευρα ενώ σε 2 μονόπλευρα.

Με βάση τα αποτελέσματα αυτά η επίπτωση, στον πληθυσμό των νεογνών της ΜΕΝΝ που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, τόσο της πιθανής νευροαισθητήριας απώλειας ακοής όσο και της πιθανής ακουστικής νευροπάθειας, υπολογίζεται στο 1.8%. Επί του συνόλου των εξετασθέντων νεογνών, το ποσοστό μη προσέλευσης κατά τη διαδικασία της επανεξέτασης (dropout rate) εκτιμάται στο 4.9%. Μετά την ολοκλήρωση και του επαναληπτικού ελέγχου της ακοής, υπολογίζεται ότι για τον

συνολικό αριθμό παιδιών της μελέτης, το ποσοστό ψευδώς θετικών (false REFER rate) για μεν τις TEOAEs είναι 4%, ενώ για τα aABRs είναι 7.3%.

Η πορεία διεξαγωγής καθώς και τα αποτελέσματα των εξετάσεων και για τα δύο στάδια της μελέτης φαίνονται παρακάτω στο Σχήμα 2.



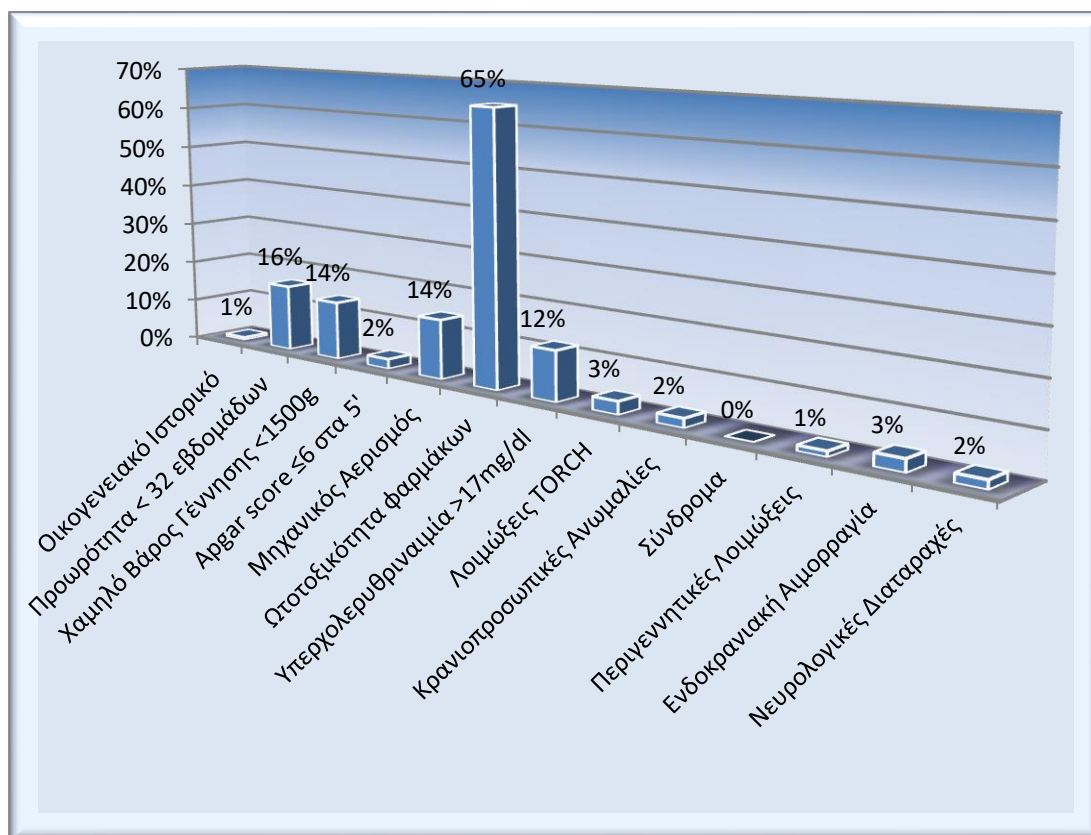
Σχήμα 2. Συγκεντρωτικά αποτελέσματα ακοολογικού ελέγχου με TEOAEs και aABRs σε 453 νεογνά της Μονάδας Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών

[TEOAEs: Παροδικά Προκλητές ΩτοΑκουστικές Εκπομπές / aABRs: αυτοματοποιημένα Ακουστικά Προκλητά Δυναμικά Στελέχους / NH: φυσιολογική ακοή / HL: πιθανή νευροαισθητήρια βαρηκοΐα / ANSD: πιθανή ακουστική νευροπάθεια / UNI: μονόπλευρα / BI: αμφοτερόπλευρα]

Όπως προαναφέρθηκε, όλα τα νεογνά που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη εμφάνισαν τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση βαρηκοΐας.

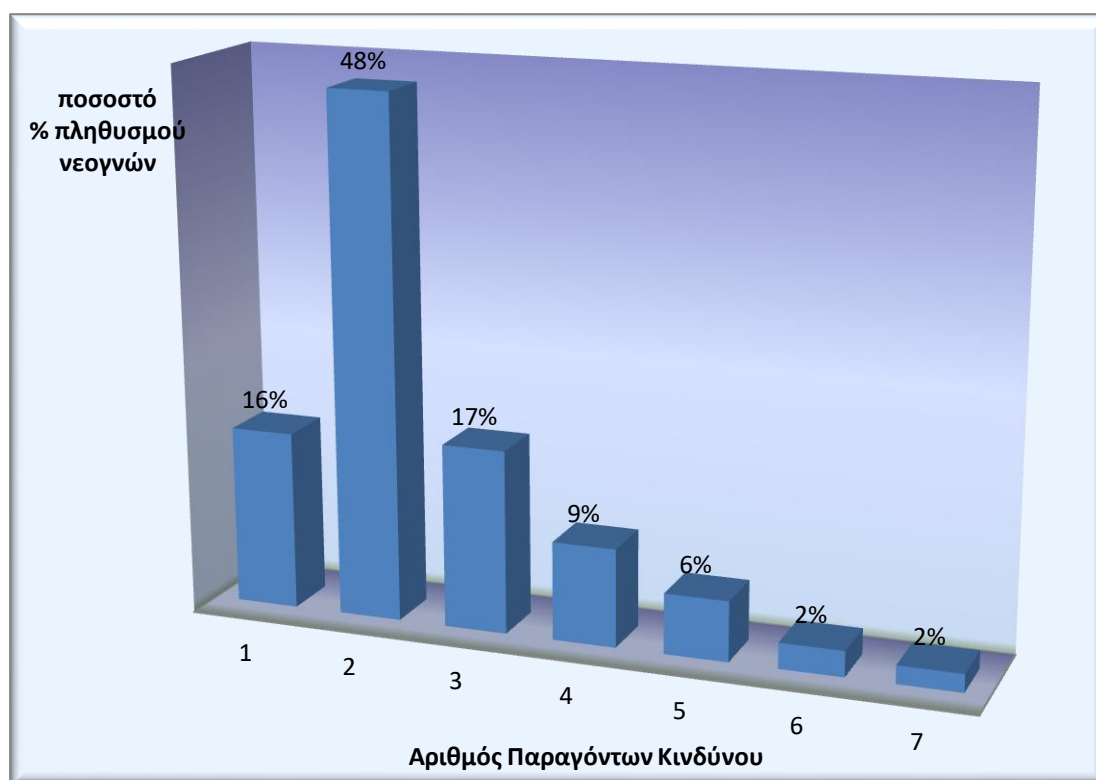
Συνολικά συλλέχθηκαν και μελετήθηκαν πληροφορίες για 13 παράγοντες. Η χορήγηση ωτοτοξικών φαρμάκων ήταν μακράν ο πιο συχνά εμφανιζόμενος παράγοντας κινδύνου. Συνολικά 295 νεογνά (65.1%) είχαν λάβει κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους θεραπευτικά σχήματα με αμινογλυκοσίδες, με πιο συχνές την γενταμυκίνη και την αμικασίνη, καθώς και με διουρητικά της αγκύλης όπως η φουροσεμίδη.

Η προωρότητα με ηλικία κύησης μικρότερη των 32 εβδομάδων ήταν ο δεύτερος σε συχνότητα παράγοντας αφού αφορούσε 73 (16.1%) παιδιά. Ακολουθούσαν η μηχανική υποστήριξη της αναπνοής (65 νεογνά, 14.3%), το χαμηλό βάρος γέννησης < 1500 gr (64 νεογνά, 14.1%) και η υπερχολερυθριναιμία > 17 mg/dl (54 νεογνά, 11.9%). Οι πιο ασυνήθεις παράγοντες κινδύνου αναδείχθηκαν το κληρονομικό ιστορικό συγγενούς ή παιδικής βαρηκοΐας που καταγράφηκε σε μόλις τρία παιδιά καθώς και οι συνδρομικές βλάβες οι οποίες δεν εμφανίστηκαν πρακτικά σε κανένα νεογνό της μελέτης όπως φαίνεται στο Σχήμα 3.



Σχήμα 3. Συχνότητα εμφάνισης παραγόντων κινδύνου στον πληθυσμό της μελέτης

Παρόλο που κριτήριο ένταξης στη μελέτη ήταν η παρουσία έστω ενός παράγοντα κινδύνου, η πλειοψηφία των νεογνών (48%) εμφάνιζε ταυτόχρονα δύο παράγοντες, ενώ δεν καταγράφηκαν περιπτώσεις νεογνών με συνύπαρξη παραπάνω από επτά παραγόντων όπως φαίνεται στο Σχήμα 4.



Σχήμα 4. Συνύπαρξη παραγόντων κινδύνου στον πληθυσμό της μελέτης

Η παρουσία των παραγόντων κινδύνου μελετήθηκε σε σχέση με τα αποτελέσματα του ακοολογικού ελέγχου. Συγκεκριμένα, εξετάστηκε η συχνότητα εμφάνισης των διαφόρων παραγόντων μεταξύ των παιδιών με φυσιολογική ακοή (NH) και αυτών με πιθανή βαρηκοΐα (HI), που μπορεί να αφορούσε το φάσμα της ακουστικής νευροπάθειας ή την νευροαισθητήρια απώλεια ακοής.

Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων έδειξε ότι στην παρούσα μελέτη το χαμηλό βάρος γέννησης (<1500 gr) ήταν μείζων παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση πιθανής βαρηκοΐας ($p=0.016$). Αν και δε διαπιστώθηκε ισχυρή συσχέτιση με την ακουστική νευροπάθεια (ANSD), ωστόσο η εμφάνισή του στην ομάδα των παιδιών με πιθανή νευροαισθητήρια απώλεια ακοής (HL) υπήρξε πέντε φορές συχνότερη σε σχέση με τα νεογνά με φυσιολογική ακοή (62.5% προς 13.25%), καταλήγοντας σε

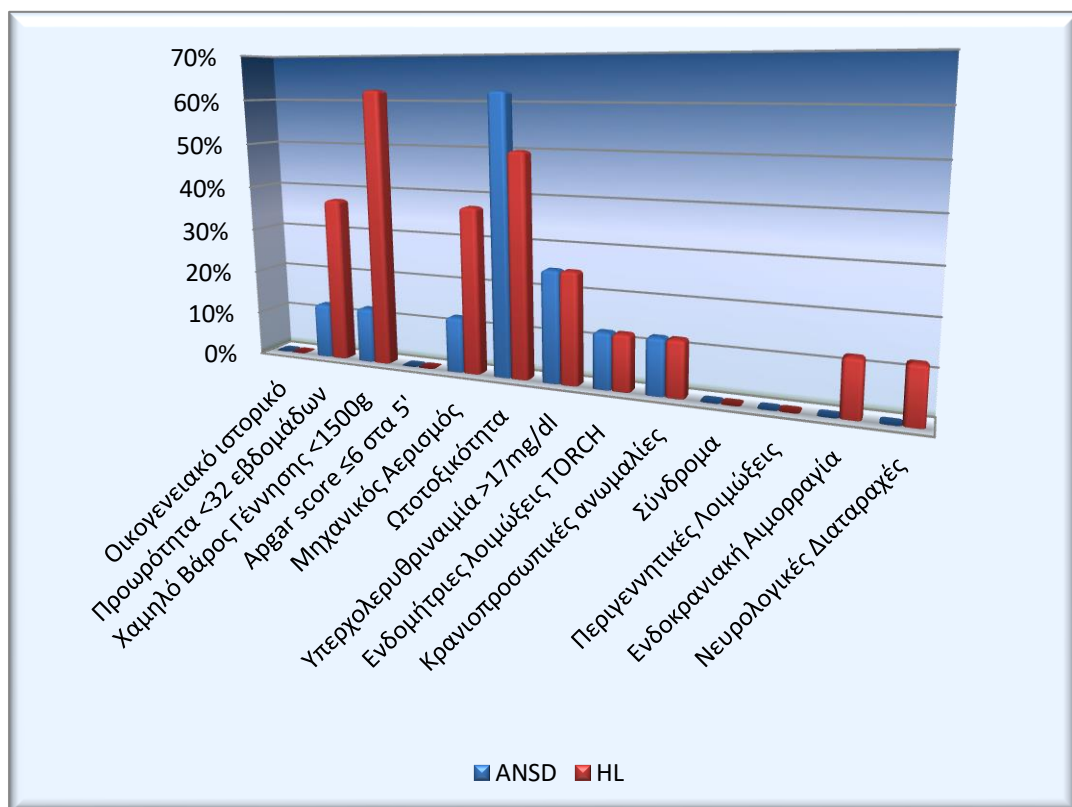
ισχυρή στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0.002$). Επίσης, η παρουσία κρανιοπροσωπικών ανωμαλιών ήταν συχνότερη στα παιδιά με πιθανή ακουστική νευροπάθεια ή νευροαισθητήρια βαρηκοΐα, από ότι στα νεογνά με φυσιολογική ακοή (12.5% προς 1.45%, $p=0.07$) και αποδείχθηκε να έχει στατιστικά σημαντική συμμετοχή στην εμφάνιση βαρηκοΐας ($p=0.03$). Τέλος, οι ενδομήτριες λοιμώξεις της ομάδας TORCH καταγράφηκαν αρκετά συχνότερα στα πιθανώς βαρήκοα παιδιά, αποκτώντας σημαντική συσχέτιση με την ανάπτυξη απώλειας ακοής ($p=0.05$, OR=4.8), χωρίς ωστόσο να εκδηλώνεται κάποια συγκεκριμένη τάση προς την ακουστική νευροπάθεια ή την νευροαισθητήρια βαρηκοΐα (Πίνακας 1).

Παράγοντες Κινδύνου	NH (%) [N=415]	ANSD(%) [N=8]	<i>p</i> – value	HL (%) [N=8]	<i>p</i> – value	HI (%) [N=16]	<i>p</i> – value
Οικογενειακό Ιστορικό	3 (0.72%)	0	NS	0	NS	0	NS
Πρωρότητα <32 εβδομάδων	68(16.46%)	1(12.5%)	NS	3(37.5%)	0.14	4 (25 %)	0.32
Χαμηλό Βάρος Γέννησης <1500g	55(13.25%)	1(12.5%)	NS	5(62.5%)	0.002	6 (37.5 %)	0.016
Apgar score ≤6 στα 5'	9(2.17%)	0	NS	0	NS	0	NS
Μηχανικός Αερισμός	61 (14.7%)	1(12.5%)	NS	3(37.5%)	0.10	4 (25 %)	0.28
Ωτοτοξικά Φάρμακα	269(64.82%)	5(62.5%)	0.9	4 (50 %)	0.46	9(56.3%)	0.6
Υπερχοληρυθριναιμία (>17mg/dl)	50(12.5%)	2(25%)	0.26	2(25 %)	0.26	4(25 %)	0.13
Ενδομήτριες Λοιμώξεις TORCH	12 (2.89%)	1(12.5%)	0.22	1(12.5%)	0.22	2(12.5 %)	0.05
Κρανιοπροσωπικές Ανωμαλίες	6 (1.45%)	1(12.5%)	0.07	1(12.5%)	0.07	2(12.5%)	0.03
Σύνδρομα	0	0	NS	0	NS	0	NS
Περιγεννητικές Λοιμώξεις	6 (1.45%)	0	NS	0	NS	0	NS
Ενδοκρανιακή Αιμορραγία	12 (2.89%)	0	NS	1(12.5%)	0.22	1(6.25 %)	0.4
Νευρολογικές Διαταραχές	6(1.45 %)	0	NS	1(12.5%)	0.12	1(6.25 %)	0.23

Πίνακας 1. Στατιστική συσχέτιση παραγόντων κινδύνου με ακοολογικά αποτελέσματα

Όπως απεικονίζεται παραπάνω, από την μελέτη των υπόλοιπων εξετασθέντων παραγόντων κινδύνου, δεν προέκυψε κάποια άλλη στατιστικά σημαντική διαφορά που να υποδηλώνει σαφή συσχέτιση με το ενδεχόμενο εμφάνισης νεογνικής βαρηκοΐας.

Αναφορικά με την ομάδα των παιδιών που διαγνώσθηκαν με πιθανή νευροαισθητήρια απώλεια ακοής, ο πιο συχνά απαντώμενος παράγοντας κινδύνου βρέθηκε να είναι το χαμηλό βάρος γέννησης με ποσοστό 62.5%. Στα μισά νεογνά της ομάδας αυτής (50%) είχαν χορηγηθεί ωτοτοξικά φάρμακα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Αντιστοίχως για τα νεογνά που χαρακτηρίστηκαν ως πιθανώς πάσχοντα από ακουστική νευροπάθεια, η ωτοτοξικότητα αναγνωρίστηκε ως ο πιο συχνός παράγοντας (62.5%) ακολουθούμενη από την υπερχολερυθριναιμία με ποσοστό 25% (Σχήμα 5).

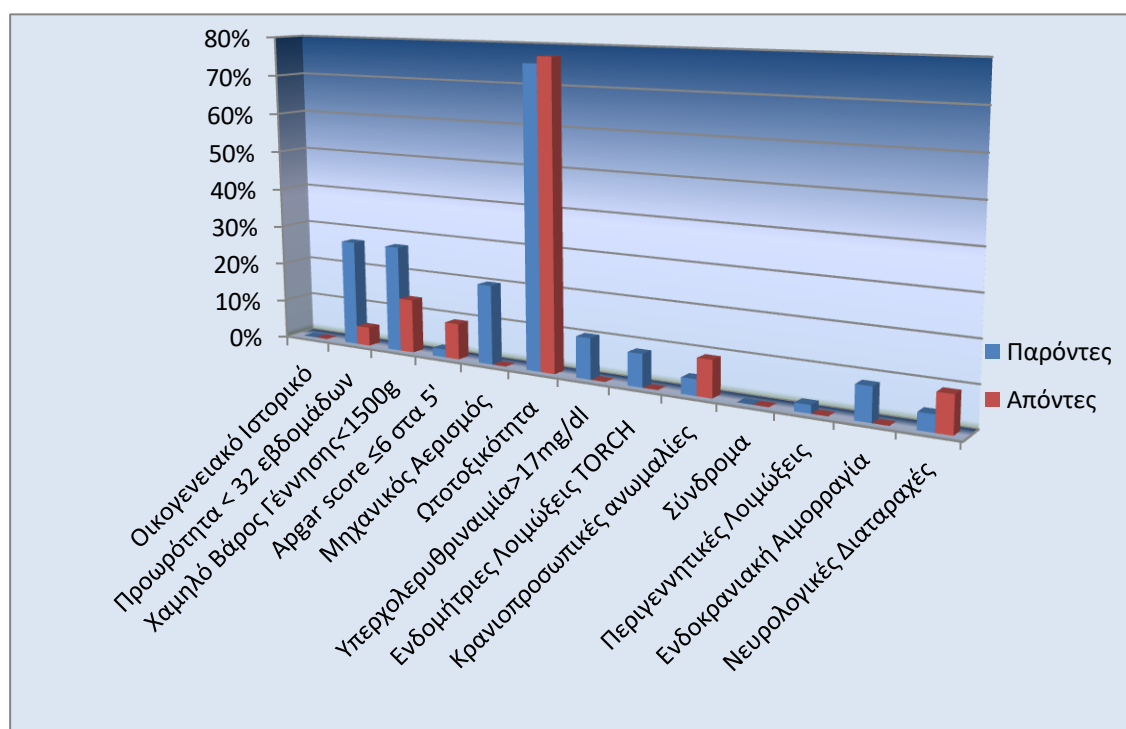


Σχήμα 5. Συχνότητα εμφάνισης παραγόντων κινδύνου στις ομάδες νεογνών που διαγνώσθηκαν με πιθανή ακουστική νευροπάθεια (ANSD) και νευροαισθητήρια βαρηκοΐα (HL) αντίστοιχα.

Συνολικά 22 νεογνά (4.9%) δεν προσήλθαν στην επανεξέταση, εκ των οποίων, σε 16 (73%) είχε καταγραφεί φυσιολογική έκλυση ΤΕΟΑΕs, αλλά είχαν αποτύχει στη δοκιμασία των προκλητών δυναμικών κατά τον αρχικό ακοολογικό έλεγχο. Τα υπόλοιπα 6 (27%) είχαν αποτύχει τόσο στις ΤΕΟΑΕs όσο και στα aABRs. Η χορήγηση ωτοτοξικών φαρμάκων αναγνωρίστηκε ως ο πιο συχνός παράγοντας κινδύνου (77%), ακολουθούμενη από το χαμηλό βάρος γέννησης (14%).

Όσον αφορά τα 49 νεογνά που προσήλθαν κι επανεξετάσθηκαν, πάλι η ωτοτοξικότητα εμφανίστηκε ως ο συχνότερος παράγοντας κινδύνου (75.5%). Το χαμηλό βάρος γέννησης και η προωρότητα ακολουθούσαν με ποσοστό 27% όπως φαίνεται στο Σχήμα 6.

Αναλύοντας την επίπτωση των διαφόρων παραγόντων κινδύνου, μεταξύ των νεογνών που προσήλθαν και αυτών που απουσίασαν από την επανεξέταση, προέκυψε ότι ο μηχανικός αερισμός καθώς και η προωρότητα εμφάνιζαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση όσον αφορά το ενδεχόμενο παρουσίας στον επανέλεγχο ($p=0.03$ και $p=0.05$ αντίστοιχα).



Σχήμα 6. Επίπτωση των παραγόντων κινδύνου στις ομάδες παρόντων και απόντων νεογνών από την διαδικασία της επανεξέτασης

4. Συζήτηση

Μέχρι περίπου τα μέσα του προηγούμενου αιώνα υπήρχε αδρή κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών της συγγενούς βαρηκοΐας καθώς και των επιπτώσεών της, γι' αυτό και η κλινική εικόνα των ασθενών περιγραφόταν ως "κωφαλαλία", ερμηνευόμενη ως βλάβη κυρίως των νευροφυσιολογικών μηχανισμών της φώνησης που συνδυαζόταν με απώλεια της ακοής. Η ανακάλυψη του αισθητηριακού ελλείμματος στα παιδιά με πρακτική κώφωση, συνήθως γινόταν από τους ίδιους τους γονείς με προφανή καθυστέρηση, όταν πλέον είχε ήδη χαθεί πολύτιμος χρόνος.

Ως εκ τούτου, οι συνέπειες στην επικοινωνία καθώς και όσον αφορά την συμμετοχή σε συλλογικές δραστηριότητες και την εκπαιδευτική διαδικασία ήταν δραματικές, με αποτέλεσμα τον αποκλεισμό και την κοινωνική απομόνωση των ασθενών. Μάλιστα, μέχρι τη δεκαετία του '50, η καθιερωμένη πρακτική ήταν να μην εφαρμόζεται ακουστικό βοήθημα σε βαρήκοα παιδιά πριν να φανεί ότι έχουν ολοκληρώσει την ανάπτυξη του λόγου τους, με απώτερο σκοπό να προφυλαχτούν τα παιδιά από το να ακούν την ίδια τη δική τους ατελή ομιλία. Γι' αυτό και δεν είχε πρακτικό όφελος η πρώιμη διάγνωση αφού, ούτως ή άλλως, η παρέμβαση θα ακολουθούσε αρκετά καθυστερημένα ⁽¹⁷¹⁾.

Σταδιακά, στη βάση παλαιότερων παρατηρήσεων και με τη βοήθεια της εξέλιξης της γενετικής, άρχισε να μελετάται πιο συστηματικά ο παράγων της κληρονομικότητας και να εντοπίζονται ολοένα και περισσότεροι προδιαθεσικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες για την εμφάνιση βαρηκοΐας ή κώφωσης στα παιδιά. Ο όρος "κωφαλαλία" αντικαταστάθηκε από την "παιδική κώφωση" η οποία αναγνωρίσθηκε ως μία πάθηση με σοβαρές ψυχοκοινωνικές και οικονομικές προεκτάσεις που ωστόσο, θα μπορούσε να διαγνωσθεί έγκαιρα και με κατάλληλες στρατηγικές να προληφθούν οι παρελκόμενες αρνητικές της επιπτώσεις ⁽¹⁷²⁾.

Πλέον, η συγγενής βαρηκοΐα έχει αναγνωριστεί ως μείζον πρόβλημα της παιδικής ηλικίας αφού η αίσθηση της ακοής είναι βασική για την ομαλή ανάπτυξη της ομιλίας. Η επαρκής πρόσληψη ηχητικών πληροφοριών ήδη από την πολύ πρώιμη νεογνική περίοδο βοηθά στη δημιουργία ακουστικής μνήμης και γλωσσικών προτύπων, τα οποία σταδιακά, με τη βοήθεια και των οπτικών ερεθισμάτων,

εμπλουτίζονται με συμπεριφορικά και σημασιολογικά χαρακτηριστικά ⁽¹⁷³⁾. Εξάλλου, μελέτες έχουν δείξει ότι η ωρίμανση του ακουστικού φλοιού είναι άμεσα εξαρτώμενη από τις ηχητικές πληροφορίες που δέχεται, γι' αυτό και όσο μεγαλύτερη είναι η χρονική διάρκεια της ακουστικής αποστέρησης, τόσο μεγαλύτερες οι επιπτώσεις στην κεντρική ακουστική οδό ⁽¹⁷⁴⁾. Ωστόσο, η άμεση αναγνώριση και αντιμετώπιση της προγλωσσικής βαρηκοΐας οδηγεί σε πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα, τόσο σε σχέση με την ανάπτυξη της ομιλίας, όσο και αναφορικά με κοινωνικοοικονομικές και συναισθηματικές παραμέτρους της μετέπειτα ζωής του παιδιού ⁽¹⁷⁵⁾.

Οι σοβαρές συνέπειες της μη θεραπευθείσας συγγενούς βαρηκοΐας σε συνδυασμό με την αυξημένη επίπτωσή της στον γενικό πληθυσμό, η οποία πολλαπλασιάζεται όταν εξετάζουμε νεογνά της ομάδας υψηλού κινδύνου, αλλά και το κόστος για τη φροντίδα, εκπαίδευση, κοινωνική ενσωμάτωση και μετέπειτα επαγγελματική αποκατάσταση ενός βαρήκοου παιδιού, έδωσαν το έναυσμα για τη δημιουργία οργανωμένων προγραμμάτων προληπτικού ακοολογικού ελέγχου. Τις τελευταίες δεκαετίες έχει αναγνωριστεί η αξία του καθολικού νεογνικού ελέγχου ακοής στην προσπάθεια της έγκαιρης διάγνωσης και θεραπευτικής αντιμετώπισης της παιδικής βαρηκοΐας. Ακρογωνιαίο λίθο όλων των προγραμμάτων ΚΝΕΑ αποτελούν οι ηλεκτροφυσιολογικές μέθοδοι των OAEs και aABRs.

Πράγματι, οι Korres et al μελετώντας και συγκρίνοντας τα αποτελέσματα από τον ακοολογικό έλεγχο, με παροδικά προκλητές ωτοακουστικές εκπομπές και αυτοματοποιημένα προκλητά δυναμικά του εγκεφαλικού στελέχους, δύο πληθυσμών νεογνών χαμηλού κινδύνου, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι κι οι δύο μέθοδοι είναι πολύ χρήσιμα εργαλεία στον προληπτικό νεογνικό έλεγχο ακοής καθώς εμφανίζουν αρκετά υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, είναι χαμηλού κόστους και παράλληλα είναι εύκολα ανεκτές από τα νεογνά ⁽¹⁷⁶⁾. Ωστόσο, στη μελέτη αυτή, μικρό πλεονέκτημα απέκτησαν τα aABRs λόγω του μικρότερου ποσοστού ψευδώς θετικών απαντήσεων αλλά και λόγω της δυνατότητάς τους να εντοπίζουν οπισθοκοχλιακές και κεντρικές διαταραχές.

Η παραγωγή των ΤΕΟΑΕs προκαλείται από την δραστηριότητα των έξω τριχωτών κυττάρων ως απάντηση στον ηχητικό τους ερεθισμό, γι' αυτό και η έκλυσή τους υποδεικνύει φυσιολογική κοχλιακή λειτουργία και απουσία κάποιας άλλης παθολογίας από το έξω και το μέσον ους. Μάλιστα, μικρές αλλαγές στην ένταση των ΤΕΟΑΕs κατά τις πρώτες μέρες ζωής του παιδιού έχουν συνδεθεί με την σταδιακή ωρίμανση του ακουστικού συστήματος. Οι Gkoritsa et al μελέτησαν και συνέκριναν τα αποτελέσματα του ακοολογικού ελέγχου με ΤΕΟΑΕs σε 42 πρόωρα και 39 τελειόμνηνα βρέφη. Παρόλο που η ηλικία κύησης δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντική διαφορά στα αποτελέσματα, άλλοι βιολογικοί και αναπτυξιακοί δείκτες, όπως το βάρος γέννησης και η διορθωμένη ηλικία του βρέφους, συνδέθηκαν θετικά με την αύξηση της έντασης των καταγραφόμενων ΤΕΟΑΕs ⁽¹⁷⁷⁾. Σε κάθε περίπτωση, εάν το νεογνό έχει φυσιολογικό ουδό ακοής και δεν συνυπάρχει παθολογία από το έξω και το μέσο ους, τότε οι ΤΕΟΑΕs θα εκλυθούν φυσιολογικά σε ποσοστό σχεδόν 99%.

Οι ΟΑΕs έχουν χαρακτηριστεί ως εξέταση εκλογής από την JCIH για την αρχική εκτίμηση της ακουστικής ικανότητας των νεογνών που δεν παρουσιάζουν ιδιαίτερους παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση απώλειας ακοής. Στις αναθεωρημένες οδηγίες της JCIH όμως το 2007, προτάθηκε διαφορετικό πρωτόκολλο screening όσον αφορά τα νεογνά υψηλού κινδύνου. Η αναγνώριση της αυξημένης επίπτωσης της ακουστικής νευροπάθειας σε αυτήν την ομάδα παιδιών επέβαλλε την εισαγωγή των αυτοματοποιημένων προκλητών δυναμικών του στελέχους (aABRs) σε συνδυασμό με τις ωτοακουστικές εκπομπές (ΟΑΕs) για τον αρχικό έλεγχο.

Στην κατηγορία υψηλού κινδύνου για εμφάνιση βαρηκοΐας ανήκουν συνήθως τα νεογνά τα οποία νοσηλεύονται σε ΜΕΝΝ. Πράγματι, ενώ η επίπτωση της νεογνικής νευροαισθητήριας βαρηκοΐας κυμαίνεται μεταξύ 1- 3 % στον γενικό πληθυσμό, στον πληθυσμό της ΜΕΝΝ παρουσιάζεται αύξηση κατά 10 – 20 φορές αγγίζοντας το 2 – 5 %. Αντίστοιχα αυξημένη επίπτωση παρουσιάζει και η ακουστική νευροπάθεια η οποία εκτιμάται ότι εμφανίζεται σε ποσοστό περίπου 2% στα νεογνά υψηλού κινδύνου, ενώ μελέτες έχουν δείξει ότι μπορεί να αφορά συνολικά 10 – 15% των ασθενών που πάσχουν από συγγενή νευροαισθητήρια βαρηκοΐα ⁽¹⁷⁸⁾. Κυρίαρχο κλινικό χαρακτηριστικό της ακουστικής νευροπάθειας είναι η φυσιολογική έκλυση

ωτοακουστικών εκπομπών με ταυτόχρονη απουσία ή μη φυσιολογική καταγραφή προκλητών δυναμικών του εγκεφαλικού στελέχους. Είναι σαφές ότι έλεγχος μόνο με ΟΑΕs δεν θα μπορέσει να εντοπίσει τις περιπτώσεις νεογνών με ακουστική νευροπάθεια. Τα ABRs καταγράφουν την οπισθοκοχλιακή νευροηλεκτρική δραστηριότητα και η απουσία ή η αλλοίωση της κυματομορφής τους είναι ενδεικτική διαταραχής κατά την πορεία του ακουστικού νεύρου από τον κοχλία μέχρι το κεντρικό νευρικό σύστημα.

Η JCIH το 2007 έθεσε ως στόχο των προγραμμάτων KNEA την ολοκλήρωση του προληπτικού ελέγχου της ακοής των νεογνών μέχρι τον πρώτο μήνα ζωής τους. Αυτό προϋποθέτει την ύπαρξη, σε κάθε οργανωμένη νοσηλευτική δομή, ειδικά καταρτισμένου προσωπικού που θα εκτελεί τον ακοολογικό έλεγχο, θα καταγράφει τα αποτελέσματα και θα είναι υπεύθυνο για την ομαλή συνέχιση του πρωτοκόλλου του KNEA. Τα νεογνά που αποτυγχάνουν στο screening θα πρέπει να έχουν ολοκληρώσει τον διαγνωστικό τους έλεγχο μέχρι τον τρίτο μήνα. Αυτή η παράμετρος είναι ιδιαίτερα σημαντική γιατί η έγκαιρη διάγνωση θα οδηγήσει στην όσο το δυνατόν γρηγορότερη έναρξη των υποστηρικτικών προγραμμάτων για την αντιμετώπιση της βαρηκοΐας. Όλα τα νεογνά με επιβεβαιωμένη απώλεια της ακοής θα πρέπει να έχουν λάβει τις πρώτες θεραπευτικές παρεμβάσεις μέχρι τον έκτο μήνα.

Η αποτελεσματικότητα των προγραμμάτων KNEA σε σχέση με τους στόχους που προαναφέρθηκαν παρουσιάστηκε από τους Sininger et al σε μία πρόσφατη μελέτη τους, όπου εξετάστηκαν δύο ομάδες παιδιών με διαγνωσμένη μόνιμη αμφοτερόπλευρη βαρηκοΐα. Η μία ομάδα είχε υποβληθεί σε νεογνικό έλεγχο ακοής σε αντίθεση με την δεύτερη ομάδα παιδιών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα παιδιά που υποβλήθηκαν σε έλεγχο διαγνώστηκαν ως βαρήκοα 24.62 μήνες νωρίτερα από αυτά που δεν έτυχαν κάποιας παρακολούθησης. Εξάλλου, η πρώτη ομάδα είχε εισαχθεί σε πρόγραμμα αποκατάστασης κατά μέσο όρο 19.98 μήνες νωρίτερα και είχε λάβει εξατομικευμένη θεραπευτική παρέμβαση με εφαρμογή ακουστικών βοηθημάτων 23.51 μήνες νωρίτερα ⁽¹⁷⁹⁾. Ανάλογη καθυστέρηση, της τάξεως των 2 ετών, εμφάνισε η ομάδα που δεν είχε ελεγχθεί, όσον αφορά τους αναπτυξιακούς δείκτες ομιλίας και επικοινωνίας.

Αξίζει να τονιστεί ότι ένα μεγάλο μερίδιο της επιτυχίας των προγραμμάτων ΚΝΕΑ οφείλεται στην καθολικότητά τους. Μπορεί τα νεογνά που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση απώλειας ακοής, όπως η έκθεση σε ωτοτοξικά φάρμακα, η πρόωρη γέννηση, οι αυξημένες τιμές χολερυθρίνης, οι συγγενείς λοιμώξεις και άλλους, να έχουν τελικά πολλαπλάσιες πιθανότητες να αποκτήσουν βαρηκοΐα, όμως εάν ο προληπτικός έλεγχος περιοριστεί μόνο σε αυτά, τότε ένα μεγάλο ποσοστό βαρήκων παιδιών θα παραμείνει αδιάγνωστο μέχρι να γίνει αντιληπτό από τον κοινωνικό του περίγυρο, συνήθως αρκετά καθυστερημένα.

Πράγματι, οι Uus και Bamford, το 2006, παρουσίασαν μία μελέτη για την αποτελεσματικότητα του Εθνικού προγράμματος νεογνικού ελέγχου ακοής στην Μεγάλη Βρετανία. Συνολικά, σε διάστημα δύο ετών, εξετάσθηκαν με τις μεθόδους του νεογνικού screening ακοής, 169487 βρέφη εκ των οποίων 169 ($\approx 1\%$) διαγνώσθηκαν με μέτρια ή σοβαρού βαθμού αμφοτερόπλευρη νευροαισθητήρια βαρηκοΐα. Μόνο 54% από αυτά ανήκαν στην ομάδα υψηλού κινδύνου ενώ το υπόλοιπο 46% εντασσόταν στον γενικό πληθυσμό. Μάλιστα το 75% των παιδιών υψηλού κινδύνου είχαν νοσηλευτεί στη ΜΕΝΝ για τουλάχιστον 48 ώρες. Από την συγκεκριμένη μελέτη φάνηκε και η αποτελεσματικότητα του προγράμματος αφού όλα τα νεογνά του δείγματος είχαν ολοκληρώσει τον προληπτικό ακοολογικό έλεγχο στις 5 εβδομάδες κατά μέσο όρο, είχαν καταλήξει σε οριστική διάγνωση της βαρηκοΐας τους στις 10 εβδομάδες, ενώ θεραπευτική παρέμβαση με ακουστικό βοήθημα είχε εφαρμοστεί μέχρι την ηλικία των 16 εβδομάδων κατά μέσο όρο. Αυτές οι παρατηρήσεις αποδεικνύουν σαφέστατα ότι οι στόχοι της JCIH είναι εφικτοί σε καλά οργανωμένα συστήματα υγείας ⁽¹⁸⁰⁾. Παρόμοια αποτελέσματα σχετικά με το ποσοστό των βαρήκων παιδιών που ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου έδειξε και η μελέτη των Arehart et al οι οποίοι, εξετάζοντας τα αποτελέσματα του καθολικού ελέγχου νεογνικής ακοής σε 16 πολιτείες των ΗΠΑ, υπολόγισαν ότι 1.8 στα 1000 νεογνά έπασχαν από νευροαισθητήρια απώλεια ακοής ποικίλου βαθμού εκ των οποίων μόνο το 38% θα είχε εντοπιστεί, αν ο έλεγχος δεν ήταν καθολικός αλλά στοχευμένος μόνο στα νεογνά που παρουσίαζαν εμφανείς παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη βαρηκοΐας ⁽¹⁸¹⁾.

Αν και είναι, λοιπόν, σαφές ότι ο ακοολογικός έλεγχος αφορά όλα ανεξαιρέτως τα νεογνά, η αναζήτηση, από το ατομικό και κληρονομικό ιστορικό καθώς και από την επισταμένη κλινική εξέταση, πιθανών παραγόντων κινδύνου πρέπει να αποτελεί μόνιμη προτεραιότητα. Ειδικά στην περίπτωση που εντοπίζονται ή υπάρχει υποψία συμμετοχής γενετικών παραγόντων, επιβάλλεται να γίνει μοριακός γονιδιακός έλεγχος και να παρασχεθεί η κατάλληλη γενετική συμβουλευτική στους γονείς ⁽⁷⁸⁾.

Ο εντοπισμός μεταλλάξεων ή συνδρομικών κλινικών χαρακτηριστικών μπορεί να δώσει χρήσιμες πληροφορίες για τη διαχείριση της νεογνικής βαρηκοΐας. Υπολογίζεται ότι το 1% των συνολικά 30000 γονιδίων του ανθρώπινου γονιδιώματος σχετίζεται με την εμφάνιση κληρονομικής βαρηκοΐας ⁽¹⁸²⁾. Για τα περισσότερα γονίδια έχει βρεθεί το φάσμα ακουστικών συχνοτήτων που συνήθως επηρεάζεται καθώς και ο χαρακτήρας της βαρηκοΐας, όσον αφορά την προοδευτικότητά της, δίνοντας έτσι τη δυνατότητα να γίνει μια πρώτη εκτίμηση για την πρόγνωση της νόσου. Επίσης, η ταυτοποίηση συνδρόμων συμβάλλει στην αναγνώριση συνοδών σοβαρών παθολογικών καταστάσεων που χρειάζονται παρακολούθηση, όπως ο κίνδυνος καρδιακής ανακοπής στο σύνδρομο Jervell και Lange-Nielsen καθώς και η σταδιακή τύφλωση στο σύνδρομο Usher. Εξάλλου, ο εντοπισμός ορισμένων σημειακών μεταλλάξεων μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη επιδείνωσης της βαρηκοΐας, όπως στην περίπτωση της μετάλλαξης A1555G η οποία αυξάνει την ωτοτοξικότητα των αμινογλυκοσιδών, οπότε επιβάλλεται η τακτική μέτρηση των επιπέδων τους στο αίμα των φορέων και η αποφυγή χορήγησής τους όπου αυτό είναι εφικτό ⁽¹⁸³⁾.

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που μπορεί να οφείλονται για την εμφάνιση της παιδικής βαρηκοΐας, αν και προφανείς σε πολλές περιπτώσεις, δεν καταφέρνουν να εντοπιστούν πάντα. Όπως προαναφέρθηκε, σε πολλές μελέτες για τα μισά σχεδόν βαρήκοα παιδιά δεν κατέστη εφικτό να αναγνωρισθεί αιτιολογικός παράγοντας, αν και η Schrijver υποστηρίζει ότι στο 25 % από αυτά κρύβεται γενετική αιτία συνήθως μη-συνδρομική ⁽²²⁾. Έτσι, σε πολλές περιπτώσεις, λόγω καθυστερημένης έναρξης των συμπτωμάτων ή λόγω πλημμελούς ακοολογικού ελέγχου, η διάγνωση θα τεθεί αργότερα στην παιδική και εφηβική ηλικία, ανεβάζοντας το ποσοστό της νευροαισθητηρίας απώλειας ακοής σε 6% στον γενικό πληθυσμό μέχρι την ηλικία

των 18 ετών ⁽¹⁸⁴⁾. Ωστόσο, η προσπάθεια ανεύρεσης παραγόντων κινδύνου και ο καθορισμός του συσχετισμού τους με την παιδική βαρηκοΐα πρέπει να είναι διαρκής. Σε διάφορες μελέτες έχουν περιγραφεί η ωτοτοξικότητα, η περιγεννητική ασφυξία, το χαμηλό βάρος γέννησης, τα αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης, οι λοιμώξεις της ομάδας TORCH και το οικογενειακό ιστορικό ως συχνά εμφανιζόμενες παθολογικές καταστάσεις σε νεογνά με διαγνωσμένη βαρηκοΐα ^(185,186,187).

Σύμφωνα με τον Olusanya, στις αναπτυσσόμενες χώρες, η συχνότητα εμφάνισης αυτών των παραγόντων κινδύνου είναι δραματικά μεγαλύτερη λόγω του χαμηλού βιοτικού επιπέδου, που προδιαθέτει σε αυξημένη επίπτωση λοιμώξεων, αλλά και λόγω των χαμηλής αποτελεσματικότητας εμβολιαστικών προγραμμάτων ⁽¹⁸⁸⁾. Απεναντίας, σε αναπτυγμένες χώρες, όπως για παράδειγμα η Αυστραλία, οι Stanley et al διαπίστωσαν ότι μετά την εφαρμογή ενός οργανωμένου πλαισίου εμβολιασμών στην σχολική ηλικία, η επίπτωση της συγγενούς ερυθράς εκμηδενίστηκε ⁽¹⁸⁹⁾. Ωστόσο, στα νεογνά της MENN οι εξωγενείς παράγοντες κινδύνου εξακολουθούν να εμφανίζονται με μεγάλη συχνότητα και ο βασικός λόγος είναι το γεγονός ότι η εξέλιξη των τεχνικών μέσων, των φαρμάκων και των θεραπευτικών στρατηγικών έχει αυξήσει την επιβίωση νεογνών με σοβαρά προβλήματα υγείας ⁽¹⁹⁰⁾.

Η παρούσα μελέτη διεξήχθη σε νεογνά που νοσηλεύονταν στη MENN του νοσοκομείου μας τα οποία εμφάνιζαν από το ιστορικό και την κλινική τους εξέταση τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου. Από τους 13 παράγοντες που εξετάστηκαν, ο πιο συχνά εμφανιζόμενος στο συνολικό δείγμα νεογνών ήταν η χορήγηση ωτοτοξικών φαρμάκων (65.1%) κατά τη διάρκεια νοσηλείας, ενώ ακολουθούσαν η προωρότητα με ηλικία κύησης μικρότερη των 32 εβδομάδων (16.1%), η μηχανική υποστήριξη της αναπνοής (14.3%), το χαμηλό βάρος γέννησης < 1500gr (14.1%) και η υπερχολερυθριναιμία (11.9%). Παρόμοια αποτελέσματα όσον αφορά την συχνότητα εμφάνισης παραγόντων κινδύνου κατέγραψαν οι Vohr et al σε μία πολυκεντρική μελέτη τους που διεξήχθη στις ηνωμένες Πολιτείες. Συνολικά κατέγραψαν τους παράγοντες κινδύνου σε 4478 νεογνά νοσηλευόμενα σε MENN και διαπίστωσαν ότι οι τέσσερις πιο συχνοί ήταν η φαρμακευτική ωτοτοξικότητα (44.4%), το χαμηλό βάρος γέννησης (17.8%), η μηχανική υποστήριξη της αναπνοής (16.4%) και το χαμηλό Apgar score (13.9%) ⁽¹⁹¹⁾. Εξάλλου οι Korres et al εξετάζοντας

1714 νεογνά της MENN κατέληξαν στα ίδια συμπεράσματα με τη μελέτη μας ταυτοποιώντας ως συχνότερους παράγοντες την ωτοτοξικότητα, τον μηχανικό αερισμό για περισσότερες από 24 ώρες, την προωρότητα και το χαμηλό βάρος γέννησης ⁽¹⁹²⁾.

Τα νεογνά που χρήζουν νοσηλείας σε MENN συνήθως εμφανίζουν πολλαπλές σοβαρές παθολογικές καταστάσεις, όπως βακτηριαιμία ή σηψαιμία που απαιτούν επιθετική φαρμακευτική αντιμετώπιση καθώς και σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ή καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια, συνήθως λόγω ανωριμότητας των πνευμόνων, που χρειάζεται διασωλήνωση ή και χρήση επιφανειοδραστικού παράγοντα. Γι' αυτό δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι η χορήγηση ωτοτοξικών φαρμάκων και η μηχανική υποστήριξη της αναπνοής ανευρίσκονται σε πολλές μελέτες ως οι συχνότεροι παράγοντες κινδύνου.

Επίσης, με βάση τα παραπάνω, δεν αποτελεί έκπληξη το ότι η πλειοψηφία των νεογνών του δείγματός μας (48%) εμφάνισε 2 παράγοντες κινδύνου, τρεις εμφάνισε ποσοστό 17% ενώ, έστω και ελάχιστα νεογνά, εμφάνισαν μέχρι και επτά παράγοντες κινδύνου ταυτόχρονα. Αυτή η συνύπαρξη συναντάται σχεδόν πάντα και καταγράφεται σε πολλές μελέτες. Σε μια από αυτές οι Maqbool et al εξέτασαν 200 νεογνά υψηλού κινδύνου με κύριους αναγνωρίσιμους παράγοντες την ωτοτοξικότητα, την υπερχολερυθριναιμία και την περιγεννητική ασφυξία με χαμηλό Apgar score. Σε 140 νεογνά βρέθηκε ένας παράγοντας, σε 54 δύο και σε 6 τρεις. Με βάση τα ακοολογικά τους αποτελέσματα στο δείγμα αυτό διαπίστωσαν ότι όσο αυξάνονταν οι παράγοντες κινδύνου τόσο μεγάλωνε η πιθανότητα εμφάνισης απώλειας ακοής ⁽¹⁹³⁾. Ωστόσο οι Chalkiadakis et al σε πληθυσμό 173 νεογνών της MENN δεν διαπίστωσαν στατιστικά σημαντική διαφορά στην συνύπαρξη παραγόντων κινδύνου όσον αφορά την πιθανότητα ανάπτυξης βαρηκοΐας, αποτέλεσμα συμβατό με τη μελέτη μας ⁽¹⁹⁴⁾.

Όλα τα νεογνά της μελέτης μας εξετάστηκαν με τον συνδυασμό των μεθόδων των ΤΕΟΑΕs και αΑΒRs τόσο κατά την αρχική ακοολογική τους εκτίμηση όσο και στο στάδιο της επανεξέτασης. Το πρωτόκολλο που ακολουθήθηκε συνάδει με τις κατευθυντήριες οδηγίες της JCIH αναφορικά με τον έλεγχο της ακοής στα νεογνά

υψηλού κινδύνου όπως αυτά της MENN. Ο κύριος λόγος χρησιμοποίησης της συνδυαστικής μεθόδου ήταν η προσπάθεια διάγνωσης παιδιών με οπισθοκοχλιακή βλάβη. Πράγματι, μετά την ολοκλήρωση και της επανεξέτασης, το ποσοστό των νεογνών που διαγνώστηκαν με πιθανή ακουστική νευροπάθεια ήταν 1.8% επί του συνολικού αριθμού του δείγματος.

Η ακουστική νευροπάθεια είναι μια σχετικά πρόσφατα ανακαλυφθείσα πάθηση η οποία δεν ήταν δυνατό να διαγνωστεί πριν την εξέλιξη και εισαγωγή στον νεογνικό έλεγχο ακοής των ηλεκτροφυσιολογικών μεθόδων των OAEs και aABRs. Η διάγνωσή της στηρίζεται στην καταγραφή ανώμαλης κυματομορφής προκλητών δυναμικών του στελέχους ως αποτέλεσμα της ασύγχρονης νευρικής δραστηριότητας στην πορεία του ακουστικού νεύρου, χωρίς να είναι πάντα εφικτή η εντόπιση της βλάβης. Επειδή όμως η κοχλιακή λειτουργία διατηρείται ανέπαφη, οι ωτοακουστικές εκπομπές εκλύονται φυσιολογικά σε αντίθεση με άλλες μορφές νευροαισθητήριας απώλειας ακοής. Στη μελέτη μας σε 8 παιδιά υπήρξε φυσιολογική καταγραφή TEOAEs και απουσία aABRs.

Η επίπτωση της ακουστικής νευροπάθειας είναι δύσκολο να υπολογισθεί με ακρίβεια λόγω της αιτιολογικής πολυπαραγοντικότητας της πάθησης αλλά και του ευρέος φάσματος κλινικών εκδηλώσεων που περιλαμβάνει. Ωστόσο, ο Nikolopoulos TP, σε πρόσφατη ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, επισήμανε ότι η ακουστική νευροπάθεια πιθανότατα ευθύνεται για το 8% των νεοδιαγνωσθέντων βαρήκων παιδιών σε ετήσια βάση, ποσοστό που αγγίζει το 10% αν θεωρήσουμε συνολικά τις περιπτώσεις παιδιών με μόνιμη απώλεια ακοής ⁽¹⁹⁵⁾. Οι Rance et al το 1999 παρουσίασαν μία μελέτη όπου 5199 νεογνά υποβλήθηκαν σε ακοολογικό έλεγχο, με 12 από αυτά να έχουν φυσιολογικές ωτοακουστικές εκπομπές και απουσία προκλητών δυναμικών. Υπολόγισαν ότι αντιστοιχούσε 1 παιδί με ακουστική νευροπάθεια για κάθε 433 παιδιά υψηλού κινδύνου ή διαφορετικά η επίπτωση της ακουστικής νευροπάθειας για τα παιδιά που εμφανίζουν παράγοντες κινδύνου ήταν 0.23% ⁽³⁹⁾. Νωρίτερα οι Stein et al και οι Psarommatitis et al είχαν εκτιμήσει, σε ομολογουμένως μικρότερα πληθυσμιακά δείγματα νεογνών που νοσηλεύονταν σε MENN, επίπτωση της ακουστικής νευροπάθειας σε ποσοστό 4% και 2% αντίστοιχα ^(196,37).

Στη μελέτη μας, οι δύο παράγοντες με την συχνότερη εμφάνιση, στα παιδιά που χαρακτηρίστηκαν ως πιθανώς πάσχοντα από ακουστική νευροπάθεια (ANSD), ήταν η ωτοτοξικότητα, με ποσοστό 62.5% και οι αυξημένες τιμές χολερυθρίνης, με ποσοστό 25%. Σχεδόν όλοι οι γνωστοί παράγοντες κινδύνου, όπως η προωρότητα, η υποξυγοναιμία, το χαμηλό βάρος γέννησης, η ωτοτοξικότητα, η υπερχολερυθριναιμία, οι ενδομήτριες και οι περιγεννητικές λοιμώξεις καθώς και γενετικοί παράγοντες έχουν καταγραφεί κατά καιρούς σε ασθενείς με ακουστική νευροπάθεια ^(197,198). Οι Bielecki et al σε βάθος δεκαετίας υπέβαλλαν σε ακοολογικό έλεγχο 9419 νεογνά υψηλού κινδύνου και κατέληξαν να διαγνώσουν νευροαισθητήρια απώλεια ακοής σε 352. Εξ αυτών 18 νεογνά (5.1%) βρέθηκαν να πάσχουν από ANSD, με την φαρμακευτική ωτοτοξικότητα και την υπερχολερυθριναιμία να είναι οι πιο συχνά εμφανιζόμενοι παράγοντες, με ποσοστά 44.4% και 38.9% αντίστοιχα. Λιγότερο συχνά παρατηρήθηκαν η προωρότητα, το χαμηλό βάρος γέννησης και ο μηχανικός αερισμός ενώ σε 22.2% των περιπτώσεων δεν ανευρέθηκε κανένας παράγοντας κινδύνου ⁽¹⁹⁹⁾.

Από τον συνολικό αριθμό των 453 νεογνών της μελέτης μας, 8 νεογνά δεν ανταποκρίθηκαν επιτυχώς στις ΤΕΟΑΕς αλλά ούτε και στα aABRs τουλάχιστον στο ένα ουσ και χαρακτηρίστηκαν ως πιθανώς πάσχοντα από νευροαισθητήρια βαρηκοΐα (HL). Η επίπτωση της πάθησης υπολογίστηκε σε 1.8% δεδομένο συμβατό με τη διεθνή βιβλιογραφία, όπου οι περισσότερες μελέτες εκτιμούν την επίπτωση της νευροαισθητήριας βαρηκοΐας σε 2 – 5% για τον πληθυσμό των νεογνών υψηλού κινδύνου. Οι Molini et al πρόσφατα δημοσίευσαν μία μελέτη σχετικά με τον νεογνικό έλεγχο ακοής με ΤΕΟΑΕς και aABRs σε 11 μεγάλα μαιευτικά ιδρύματα. Συνολικά συγκέντρωσαν 20841 νεογνά εκ των οποίων 790 εμφάνισαν παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενους με απώλεια ακοής. Η επίπτωση της νευροαισθητήριας βαρηκοΐας στα παιδιά υψηλού κινδύνου υπολογίστηκε σε 4.3% ενώ για τα χαμηλού κινδύνου σε 2%, γεγονός που επιβεβαιώνει ότι παρουσία παραγόντων η επίπτωση αυξάνει 10 – 20 φορές σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Ενδιαφέρουσα παρατήρηση της μελέτης ήταν και η επίδραση της εισαγωγής του καθολικού ελέγχου ακοής στην περιοχή αναφορικά με τον μέσο χρόνο διάγνωσης της βαρηκοΐας. Πριν την εφαρμογή του προγράμματος η μέση ηλικία διάγνωσης ήταν 32

μήνες ενώ μετά την εφαρμογή, τα μεν χαμηλού κινδύνου διαγιγνώσκονταν περίπου στους 5 μήνες και τα υψηλού κινδύνου περίπου στους 11 μήνες. Αν και δεν έχουν επιτευχθεί πλήρως οι στόχοι της JCIH, ωστόσο τα αποτελέσματα της εφαρμογής ΚΝΕΑ είναι εμφανή ⁽²⁰⁰⁾.

Στη μελέτη μας, όσον αφορά την ομάδα των παιδιών με πιθανή νευροαισθητήρια βαρηκοΐα, το χαμηλό βάρος γέννησης ήταν ο πιο συχνά εμφανιζόμενος παράγοντας κινδύνου (62.5%) ακολουθούμενος από τη χορήγηση ωτοτοξικών φαρμάκων (50%). Άλλοι παράγοντες όπως η προωρότητα και ο μηχανικός αερισμός εμφανίστηκαν σε χαμηλότερα ποσοστά (37.5%). Οι Rechia et al αναλύοντας την συχνότητα εμφάνισης των παραγόντων κινδύνου σε 140 νεογνά της ΜΕΝΝ κατέγραψαν ως πιο συχνή την προωρότητα με 78.87% και ακολούθως τη φαρμακευτική ωτοτοξικότητα (73%) και το χαμηλό βάρος γέννησης (45%) ⁽²⁰¹⁾. Εξάλλου, οι Valkama et al στη μελέτη τους, που αριθμούσε 51 υψηλού κινδύνου νεογνά, περιέγραψαν ως πιο συχνούς παράγοντες το χαμηλό βάρος μαζί με την προωρότητα, την ωτοτοξικότητα και τις κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες ⁽²⁰²⁾.

Από την ανάλυση των δεδομένων της μελέτης μας βρέθηκε ότι το χαμηλό βάρος, πέραν της αυξημένης συχνότητας εμφάνισής του, ήταν και μείζων στατιστικά σημαντικός παράγοντας ($p=0.002$) για την ανάπτυξη πιθανής νεογνικής νευροαισθητήριας βαρηκοΐας. Αν και η JCIH στην αναθεώρηση των οδηγιών της το 2007 δεν συμπεριέλαβε το χαμηλό βάρος γέννησης στους παράγοντες κινδύνου, αλλά εστίασε περισσότερο σε άλλες παθολογικές καταστάσεις που συνήθως συνυπάρχουν σε πρόωρα και λιποβαρή νεογνά, ωστόσο, στις περισσότερες μελέτες της διεθνούς βιβλιογραφίας, το χαμηλό βάρος γέννησης εξετάζεται σαν ανεξάρτητος παράγοντας και υπολογίζεται η συχνότητα εμφάνισής του καθώς και η πιθανή στατιστικά σημαντική συσχέτιση του με την εμφάνιση της νεογνικής απώλειας ακοής.

Στο σημείο αυτό πρέπει να τονιστεί, ότι οι αναφερόμενοι παράγοντες από την JCIH δεν είναι απόλυτοι αλλά διαρκώς ανανεώνονται με βάση τα νέα δεδομένα των μελετών που επικεντρώνονται στον νεογνικό έλεγχο ακοής. Εξάλλου, είναι προφανές ότι δε μπορούν όλοι οι αναγνωρισμένοι παράγοντες να έχουν την ίδια ισχύ και

σχετική σημαντικότητα σε παγκόσμιο επίπεδο καθώς ο πληθυσμός των νεογνών είναι ένας δυναμικός πληθυσμός που υπόκειται στις κοινωνικοοικονομικές συνθήκες και τις δυνατότητες ή περιορισμούς του συστήματος υγείας κάθε χώρας. Αυτός είναι κι ένας βασικός περιορισμός της εφαρμογής προγραμμάτων καθολικού ελέγχου νεογνικής ακοής σε παγκόσμια κλίμακα, καθώς, πολλές χώρες του αναπτυσσόμενου κόσμου, δεν φαίνεται να είναι σε θέση μέχρι σήμερα να υιοθετήσουν μια καθολική αλλαγή αντιμετώπισης του βαρήκοου ατόμου.

Πολλές μελέτες έχουν αναδείξει την συσχέτιση του χαμηλού βάρους γέννησης με την εμφάνιση της νεογνικής απώλειας ακοής. Οι Korres et al αναλύοντας στατιστικά τα αποτελέσματα από το screening ακοής σε 1714 υψηλού κινδύνου νεογνά έδειξαν ότι το χαμηλό βάρος γέννησης ήταν ο δεύτερος πιο σημαντικός παράγοντας, μετά τις συγγενείς ανωμαλίες, αναφορικά με τον κίνδυνο εμφάνισης συγγενούς βαρηκοΐας ⁽¹⁹²⁾. Οι Karaca et al σε μελέτη 2284 νεογνών επίσης εντόπισαν στατιστικά σημαντική διαφορά στην συχνότητα εμφάνισης του χαμηλού βάρους γέννησης στα νεογνά με απώλεια ακοής σε σχέση με τα φυσιολογικά ακούοντα ⁽²⁰³⁾. Οι Alaei et al μελέτησαν 791 νεογνά και βρήκαν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ άλλων, της ηλικίας κύησης, του χαμηλού βάρους γέννησης, της υπερχολερυθριναιμίας και της ωτοτοξικότητας με την εμφάνιση νευροαισθητήριας νεογνικής βαρηκοΐας ⁽²⁰⁴⁾.

Το βάρος του νεογνού είναι ένας σημαντικός αναπτυξιακός δείκτης ο οποίος καταγράφεται πάντα και χρησιμοποιείται ήδη από την εμβρυική περίοδο για τον έλεγχο και την επιβεβαίωση της ομαλής ανάπτυξης του παιδιού και της ανεπίπλεκτης προόδου της εγκυμοσύνης. Θεωρείται ότι τα χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά είναι πιο ευάλωτα και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις όπως η αύξηση των τιμών της χολερυθρίνης και η βλαπτική επίδραση των ωτοτοξικών φαρμάκων ενώ έχει αναφερθεί ότι 1.5% από αυτά θα εμφανίσουν απώλεια ακοής στο φάσμα της ακουστικής νευροπάθειας ⁽¹⁴³⁾.

Αν και στη μελέτη μας το χαμηλό βάρος δεν φάνηκε να έχει ισχυρή προγνωστική σημασία όσον αφορά την εμφάνιση της πιθανής ακουστικής νευροπάθειας, οι Xionis et al διαπίστωσαν ισχυρή συσχέτιση του βάρους με την ανάπτυξη της πάθησης. Συγκεκριμένα, τα χαμηλού βάρους (< 1500gr) νεογνά αναφέρουν ότι διατρέχουν

σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση ANSD ενώ, όσο μικρότερο το βάρος γέννησης του νεογνού τόσο χειρότερη η πρόγνυσή του όσον αφορά την ακουστική του ικανότητα. Έτσι, τα πολύ χαμηλού βάρους (<1000gr) νεογνά φάνηκε να κινδυνεύουν ακόμα περισσότερο να αναπτύξουν τόσο ακουστική νευροπάθεια όσο και νευροαισθητήρια απώλεια ακοής ⁽²⁰⁵⁾. Ωστόσο οι Finckh-Krämer et al μελετώντας 1062 νεογνά νοσηλευόμενα σε MENN κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το βάρος γέννησης μεταξύ 1000gr και 1500gr καθώς και η ηλικία κύησης μεταξύ 29 και 31 εβδομάδων δεν είναι ισχυρός προγνωστικός δείκτης για την εμφάνιση νεογνικής απώλειας ακοής ⁽²⁰⁶⁾.

Οι κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες ήταν ένας άλλος παράγοντας κινδύνου ο οποίος αποδείχθηκε να έχει σημαντική επίδραση στην πιθανότητα ανάπτυξης νεογνικής βαρηκοΐας ($p=0.03$). Αν και για την εμφάνισή τους ενοχοποιούνται κυρίως γενετικοί παράγοντες, σίγουρα σε κάποιες περιπτώσεις υπεισέρχονται και περιβαλλοντικοί λόγοι, όπως η έλλειψη βιταμίνης B12 και φυλικού οξέος της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Πολλές κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες εμφανίζονται στο φάσμα συνδρομικών διαταραχών (σύνδρομο Treacher Collins, Pierre Robin, Apert, Crouzon, Stickler) και περιλαμβάνουν απώλεια ακοής συνήθως τύπου αγωγιμότητας αλλά και σε πολλές περιπτώσεις νευροαισθητήρια βαρηκοΐα. Η JCIH περιλαμβάνει στους παράγοντες κινδύνου, πέραν της υπερωισχιστίας και της λαγωχειλίας, κι εκείνες τις μεμονωμένες ανατομικές διαταραχές που αφορούν το έξω ους και το κροταφικό οστό.

Οι Meyer et al σε μια οργανωμένη πολυκεντρική μελέτη στη Γερμανία προχώρησαν σε ακοολογικό έλεγχο 777 νεογνών που εμφάνιζαν, εκτός των καθιερωμένων από την JCIH παραγόντων κινδύνου και άλλων, όπως η κατάχρηση φαρμάκων από τη μητέρα κατά την κύηση, το μικρότερο της δέκατης εκατοστιαίας θέσης βάρος των νεογνών, η πνευμονική υπέρταση και άλλους. Απώλεια ακουστικής ικανότητας καταγράφηκε σε 41 (5.3%) παιδιά και οι μόνοι παράγοντες με στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων των παιδιών που διαγνώστηκαν με φυσιολογική ακοή και αυτών με βαρηκοΐα ήταν οι λοιμώξεις με σηψαιμία ή μηνιγγίτιδα, οι κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες και το οικογενειακό ιστορικό παιδικής βαρηκοΐας ⁽²⁰⁷⁾. Οι Speleman et al διεξήγαγαν μια μελέτη επάνω στην επίπτωση των παραγόντων

κινδύνου για εμφάνιση βαρηκοΐας στη MENN. Από τα 615 νεογνά τα οποία συμπεριλήφθησαν στην έρευνα 25 (4.1%) χαρακτηρίστηκαν ως πάσχοντα από νευροαισθητήρια βαρηκοΐα. Οι ενδομήτριες λοιμώξεις και κυρίως η λοίμωξη από CMV, οι κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες αλλά και σύνδρομα σχετιζόμενα με απώλεια ακοής, ήταν οι μόνοι παράγοντες με στατιστική σημαντικότητα ⁽²⁰⁸⁾.

Οι ενδομήτριες λοιμώξεις της ομάδας TORCH αποδείχθηκαν να έχουν συσχέτιση με την ανάπτυξη πιθανής απώλειας ακοής και στη δική μας μελέτη ($p=0.05$), αφού καταγράφηκαν σε παιδιά με πιθανή βαρηκοΐα σχεδόν 4 φορές συχνότερα από ότι στον πληθυσμό των παιδιών με φυσιολογική ακοή. Από όλους τους αιτιολογικούς παράγοντες της ομάδας αυτής (τοξόπλασμα, ερυθρά, κυτταρομεγαλοϊός και έρπης) ιδιαίτερη αναφορά αξίζει στον κυτταρομεγαλοϊό (CMV), καθώς στην διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται ως η κυριότερη μη γενετική αιτία παιδικής νευροαισθητήριας βαρηκοΐας. Οι Grosse et al προχώρησαν σε μία ανασκόπηση των μελετών για την λοίμωξη από τον CMV και την εμφάνιση παιδικής βαρηκοΐας. Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι ποσοστό 14% των παιδιών με συγγενή λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό θα αναπτύξουν κάποιου βαθμού βαρηκοΐα, ενώ 3-5% θα εμφανίσουν αμφοτερόπλευρη μεσαίου προς μεγάλου βαθμού νευροαισθητήρια απώλεια ακοής ⁽¹³⁰⁾.

Το βασικό όμως πρόβλημα με την συγκεκριμένη λοίμωξη είναι ότι η βαρηκοΐα δεν είναι πάντα εμφανής από την νεογνική ηλικία αλλά συνήθως εμφανίζεται καθυστερημένα. Για αυτήν την καθυστέρηση ευθύνεται και το γεγονός ότι τα περισσότερα από τα συγγενώς προσβεβλημένα νεογνά είναι ασυμπτωματικά οπότε, αν δεν έχουν άλλους σχετικούς με βαρηκοΐα παράγοντες, δεν συγκαταλέγονται στην ομάδα υψηλού κινδύνου και δεν τυγχάνουν διεξοδικού νεογνικού ελέγχου ή έστω παρακολούθησης για πιθανή εμφάνιση απώλειας ακοής αργότερα στην παιδική ηλικία. Οι Fowler et al μελέτησαν και παρακολούθησαν 388 νεογνά με συγγενή CMV λοίμωξη. Διαπίστωσαν ότι, σε ποσοστό 5.2%, νευροαισθητήρια βαρηκοΐα εμφανίστηκε από την γέννηση, ενώ καθυστερημένη βαρηκοΐα παρουσιάστηκε μέχρι και την ηλικία των 6 ετών. Μέχρι την ηλικία αυτή, η αθροιστική επίπτωση της βαρηκοΐας στον συγκεκριμένο πληθυσμό νεογνών άγγιζε το 15.4%. Επίσης, μια ακόμα ενδιαφέρουσα παρατήρηση της μελέτης ήταν ότι η επίπτωση της

νευροαισθητήριας βαρηκοΐας ήταν πολύ μεγαλύτερη για τα παιδιά που είχαν εκδηλώσει συμπτώματα σε σχέση με τα παιδιά με ασυμπτωματική λοίμωξη φτάνοντας το 22.8% έναντι 4% στην ηλικία των 3 μηνών και το 36.4% έναντι 11.3% στην ηλικία των 6 ετών αντίστοιχα ⁽²⁰⁹⁾.

Σε μια προηγούμενη μελέτη τους οι Fowler et al έδειξαν ότι 7.2% των παιδιών με ασυμπτωματική συγγενή CMV λοίμωξη εμφάνισαν νευροαισθητήρια απώλεια ακοής, ενώ στα μισά από αυτά (50%) υπήρξε περαιτέρω απώλεια ακοής με την πάροδο του χρόνου, με μέση ηλικία για την πρώτη παρατήρηση αυτής τους 18 μήνες. Καθυστερημένη έναρξη βαρηκοΐας παρατηρήθηκε σε 18.2% των παιδιών της μελέτης με μέση ηλικία διάγνωσης τους 27 μήνες ζωής, ενώ κυμαινόμενη βαρηκοΐα εντοπίστηκε σε 22.7% των νεογνών. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η σταδιακή επιδείνωση της ακουστικής ικανότητας σε συνδυασμό με την συχνή εμφάνιση καθυστερημένης έναρξης νευροαισθητήριας βαρηκοΐας επιβάλλουν υψηλό δείκτη κλινικής υποψίας σε περιπτώσεις νεογνών με συγγενή CMV λοίμωξη καθώς και συνεχή παρακολούθηση και εκτίμηση του ακουστικού ουδού τους ⁽¹³²⁾.

Όσον αφορά τον συχνότερα εμφανιζόμενο παράγοντα κινδύνου στη μελέτη μας που ήταν η χορήγηση ωτοτοξικών φαρμάκων κατά τη διάρκεια της νοσηλείας των νεογνών, δε βρέθηκε στατιστικά ισχυρή συσχέτιση με την εμφάνιση πιθανής απώλειας ακοής. Αν και οι διάφορες βακτηριακές περιγεννητικές λοιμώξεις και ο κίνδυνος σηψαιμίας στα ούτως ή άλλως αρκετά ευπαθή νεογνά της MENN επέβαλαν την χρήση ωτοτοξικών φαρμάκων, εκτιμούμε ότι η τακτική μέτρηση των επιπέδων τους στον όρο σε συνδυασμό με τη λελογισμένη χορήγησή τους και για μικρά χρονικά διαστήματα, οδήγησε στην παρατήρηση αυτή. Οι Yoshikawa et al σε μελέτη τους σε 124 νεογνά χωρίς παράγοντες κινδύνου και 102 νεογνά που νοσηλεύονταν στη MENN αναφέρουν ότι η ωτοτοξικότητα δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων παιδιών όσον αφορά τον κίνδυνο ανάπτυξης βαρηκοΐας ⁽²¹⁰⁾. Εξάλλου οι Rais-Bahrami et al εξέτασαν 264 νεογνά της MENN εκ των οποίων 57 είχαν λάβει διουρητικά της αγκύλης και συγκεκριμένα φουροσεμίδη, ενώ τα υπόλοιπα 207 όχι. Στην πρώτη ομάδα 15.5% των παιδιών εμφάνισαν απώλεια ακοής και στην δεύτερη 15.9% δείχνοντας ότι η χορήγηση φουροσεμίδης δεν επέδρασε θετικά σαν ανεξάρτητος παράγοντας στην εμφάνιση βαρηκοΐας ⁽²¹¹⁾.

Σε ανάλογη μελέτη οι El-Barbary et al συνέκριναν δύο ομάδες από 110 νεογνά όπου στη μία χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους γενταμικίνη και στην άλλη δεν χορηγήθηκε κανένα ωτοτοξικό φάρμακο. Η πρώτη ομάδα διαιρέθηκε σε δύο υποομάδες με βάση τη διάρκεια χορήγησης περισσότερο των 5 ημερών. Από την ανάλυση των ακοολογικών αποτελεσμάτων δεν βρέθηκε συσχέτιση της γενταμικίνης με την εμφάνιση βαρηκοΐας στα νεογνά, ούτε όσον αφορά τη χορήγησή της ή μη, αλλά ούτε και αναφορικά με τη διάρκεια χορήγησης του φαρμάκου ⁽²¹²⁾. Σε κάθε περίπτωση πάντως, η τακτική εκτίμηση των επιπέδων και η όσο το δυνατόν πιο βραχυχρόνια και στοχευμένη χρήση των ωτοτοξικών φαρμάκων είναι επιβεβλημένη.

Όπως αναφέρθηκε προηγούμενα, το πρωτόκολλο της μελέτης μας περιλάμβανε συνδυασμένη χρήση ΤΕΟΑΕs και aABRs τόσο κατά την αρχική ακοολογική εκτίμηση των νεογνών όσο και κατά την επανεξέταση. Μετά την ολοκλήρωση της έρευνας το ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων (false REFER rate) για την εξέταση με ΤΕΟΑΕs ήταν 4% ενώ για τα aABRs ήταν 7.3%. Οι Papacharalamprous et al σε μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας όπου συμπεριέλαβαν 20 μελέτες με συνολικά 676043 νεογνά αναφέρουν ποσοστό REFER αποτελεσμάτων από την αρχική εκτίμηση 3.89% με ευρύτατη διακύμανση από 0.6% έως 16.7%. Σημαντική ήταν η παρατήρησή τους ότι το ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων με χρήση μόνο των ΤΕΟΑΕs ήταν αρκετά υψηλό, η συνδυασμένη χρήση όμως ΤΕΟΑΕs και aABRs εμφάνισε σημαντικά μικρότερο ποσοστό REFER αποτελεσμάτων ⁽²¹³⁾.

Επίσης, από τη μελέτη αυτή αναδείχθηκε και ίσως το μεγαλύτερο πρόβλημα των περισσότερων προγραμμάτων καθολικού νεογνικού ελέγχου ακοής, που είναι ο αυξημένος αριθμός παιδιών τα οποία δεν ολοκληρώνουν την ακοολογική τους εκτίμηση αφού δεν παρουσιάζονται στην επανεξέταση. Συγκεκριμένα διαπιστώθηκε ότι ποσοστό που κυμαίνεται από 3.7% και αγγίζει το 65% των παιδιών που είναι υποψήφια για επανέλεγχο δεν προσέρχονται ποτέ. Οι Korres et al σε μελέτη 76560 νεογνών παρατήρησαν ότι η επανεξέταση των νεογνών μετά από αρχική αποτυχία τους σφάεστατα μειώνει το ποσοστό των ψευδών θετικών αποτελεσμάτων, αλλά αυξάνει κατά πολύ το ποσοστό της μη προσέλευσης στην επανεξέταση ⁽²¹⁴⁾.

Στη δική μας μελέτη, το 31% των παιδιών με αρχικό REFER αποτέλεσμα δεν ολοκλήρωσαν το στάδιο του επανελέγχου, ποσοστό που αντιστοιχεί στο 4.9% του συνολικού αριθμού νεογνών της έρευνας. Στην ομάδα αυτή οι συχνότεροι παράγοντες κινδύνου ήταν η φαρμακευτική ωτοτοξικότητα (77%) και το χαμηλό βάρος γέννησης (14%) ενώ διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση παραγόντων κινδύνου όπως ο μηχανικός αερισμός και η προωρότητα ($p=0.03$ και $p=0.05$ αντίστοιχα) όσον αφορά το ενδεχόμενο παρουσίας στην επανεξέταση. Η παρατήρηση αυτή πιθανότατα αποδίδεται στο γεγονός ότι τα νεογνά που χρειάστηκαν διασωλήνωση και μηχανικό αερισμό καθώς και τα πολύ πρόωρα βρέφη είχαν μακρύτερη διαμονή ως νοσηλευόμενα στη ΜΕΝΝ, οπότε η επανεξέτασή τους που γινόταν μέχρι τον πρώτο μήνα ζωής τους ήταν δεδομένη καθώς δεν είχαν λάβει ακόμα εξιτήριο. Από την άλλη πλευρά, οι γονείς παιδιών με σοβαρά προβλήματα υγείας είναι πιο πιθανό να έχουν υψηλότερο βαθμό εγρήγορσης όσον αφορά την παρακολούθηση του παιδιού τους και μετά την έξοδό του από το νοσοκομείο.

Σε κάθε περίπτωση, ο νεογνικός έλεγχος ακοής έχει αποδείξει την χρησιμότητά του όσον αφορά την έγκαιρη διάγνωση και την άμεση έναρξη εξατομικευμένης θεραπευτικής αντιμετώπισης, ενώ τα οφέλη από την εφαρμογή του επεκτείνονται, πέραν του ατομικού, σε ευρύτερο κοινωνικό επίπεδο. Βέβαια, καθώς όπως προαναφέρθηκε, μεγάλο μερίδιο της επιτυχίας των προγραμμάτων έγκειται στην καθολικότητά τους, πρέπει να εντατικοποιηθούν οι προσπάθειες για την συμμετοχή όλο και περισσότερων νοσηλευτικών δομών σε προγράμματα ΚΝΕΑ. Η αξία των προγραμμάτων πρέπει να διαδοθεί και σε άλλες ιατρικές ειδικότητες ώστε η ενημέρωση των γονέων να γίνεται πιο εύκολα και αποτελεσματικά. Πρέπει να γίνει σαφές στους γονείς ότι ο έλεγχος της ακοής του παιδιού τους δεν γίνεται πια με εμπειρικές μεθόδους παρατήρησης αλλά με σύγχρονο τεχνολογικό εξοπλισμό που μπορεί να εφαρμοστεί γρήγορα και με ασφάλεια από τα πρώτα 24ωρα της ζωής του. Βασική όμως προϋπόθεση για την επιτυχημένη ολοκλήρωση ενός προγράμματος ΚΝΕΑ είναι η εφαρμογή ενός πιο οργανωμένου συστήματος καταγραφής και παρακολούθησης των ασθενών που θα εποπτεύει όλη την πορεία ενός νεογνού από την αρχική ένταξή του στο πρόγραμμα μέχρι την λήψη της τελικής διάγνωσης. Μάλιστα, το σύστημα αυτό, θα πρέπει να παρακολουθεί και τα παιδιά τα οποία

διαγνώστηκαν ως φυσιολογικά ακούοντα από τον ΚΝΕΑ αλλά εμφάνισαν παράγοντες κινδύνου για καθυστερημένη έναρξη βαρηκοΐας. Σε κάθε περίπτωση, οι γονείς θα πρέπει να μπορούν να έχουν ενημέρωση και εύκολη πρόσβαση σε κάθε είδους πληροφορία που αφορά τον ακοολογικό έλεγχο του παιδιού τους και να καθησυχάζονται μέσα από μια πιο ανθρώπινη προσέγγιση από πλευράς όλου του εξειδικευμένου προσωπικού που ασχολείται με το αντικείμενο του ΚΝΕΑ. Σίγουρα, τις τελευταίες δεκαετίες, έχουν γίνει μεγάλα βήματα προόδου, πάνω στα οποία αξίζει να βασιστούμε, να επιδιώξουμε τη βελτίωση των ήδη επιτυχημένων πλευρών και τη διόρθωση των υπολοίπων, προκειμένου να δώσουμε στο βαρήκοο παιδί τη φροντίδα που δικαιούται.

5.Συμπεράσματα

- Η εφαρμογή του συνδυασμού των μεθόδων των ωτοακουστικών εκπομπών και των ακουστικών προκλητών δυναμικών του εγκεφαλικού στελέχους κρίνεται απαραίτητη στις περιπτώσεις ελέγχου της ακοής νεογνών που έχουν χαρακτηριστεί ως υψηλού κινδύνου για εμφάνιση βαρηκοΐας. Ποσοστό 1.8% του δείγματος της μελέτης διαγνώσθηκε με πιθανή ακουστική νευροπάθεια . Τα νεογνά αυτά θα παρέμεναν αδιάγνωστα αν ο έλεγχος είχε περιοριστεί μόνο στην καταγραφή των ωτοακουστικών εκπομπών.
- Στα νεογνά με πιθανή ακουστική νευροπάθεια, οι πιο συχνά εμφανιζόμενοι παράγοντες κινδύνου ήταν η χορήγηση ωτοτοξικών φαρμάκων κατά τη νοσηλεία τους (62.5%), ακολουθούμενη από την υπερχολερυθριναιμία (25%).
- Ποσοστό 1.8% των εξετασθέντων νεογνών χαρακτηρίσθηκε ως πιθανώς πάσχον από νευροαισθητήρια απώλεια ακοής. Οι πιο συχνά παρατηρούμενοι παράγοντες κινδύνου στην κατηγορία αυτή ήταν το χαμηλό βάρος γέννησης (62.5%) και η φαρμακευτική ωτοτοξικότητα (50%).
- Το χαμηλό βάρος γέννησης (<1500 gr) αποδείχτηκε να έχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την πιθανότητα εμφάνισης νευροαισθητήριας απώλειας ακοής ($p=0.002$).
- Οι κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες και οι λοιμώξεις της ομάδας TORCH φάνηκαν να έχουν στατιστικά σημαντική συμμετοχή στην εμφάνιση βαρηκοΐας, χωρίς ωστόσο να εκδηλώνεται κάποια συγκεκριμένη τάση προς την πιθανή ακουστική νευροπάθεια ή την νευροαισθητήρια βαρηκοΐα.
- Περίπου το 1/3 των παιδιών (31%) που κλήθηκαν για επανεξέταση δεν προσήλθαν παρά την ενημέρωση των γονέων.
- Η φαρμακευτική ωτοτοξικότητα, το χαμηλό βάρος γέννησης και η προωρότητα ήταν οι συχνότεροι παράγοντες κινδύνου που καταγράφηκαν στην ομάδα των νεογνών που υποβλήθηκαν σε επανεξέταση.

- Ο μηχανικός αερισμός και η προωρότητα ήταν οι δύο παράγοντες που εμφάνισαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση όσον αφορά το ενδεχόμενο παρουσίας στον επανέλεγχο ($p=0.03$ και $p=0.05$ αντίστοιχα).
- Το ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων ήταν 4% για τις ΤΕΟΑΕς και 7.3% για τα αΑΒΡς.
- Το ποσοστό μη προσέλευσης στην επανεξέταση υπολογίσθηκε στο 4.9% επί του συνολικού αριθμού των εξετασθέντων νεογνών.

6.Βιβλιογραφία

1. Αθανασιάδης-Σισμάνης, Α., *Ωτορινολαρυγγολογία*. Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου: Αθήνα, 2010.
2. Μπαλατσούρας, Δ. Γ., Καμπέρος, Α. Κ., *Ανατομική Κεφαλής και Τραχήλου με στοιχεία Εμβρυολογίας*. Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου: Αθήνα, 2000.
3. Granier-Deferre, C.; Ribeiro, A.; Jacquet, A. Y.; Bassereau, S., Near-term fetuses process temporal features of speech. *Developmental science* **2011**, *14* (2), 336-52.
4. Hepper, P. G.; Shahidullah, B. S., Development of fetal hearing. *Archives of disease in childhood* **1994**, *71* (2), F81-7.
5. Lecanuet, J. P.; Granier-Deferre, C.; DeCasper, A. J.; Maugeais, R.; Andrieu, A. J.; Busnel, M. C., [Fetal perception and discrimination of speech stimuli; demonstration by cardiac reactivity; preliminary results]. *Comptes rendus de l'Academie des sciences. Serie III, Sciences de la vie* **1987**, *305* (5), 161-4.
6. Moon, C.; Lagercrantz, H.; Kuhl, P. K., Language experienced in utero affects vowel perception after birth: a two-country study. *Acta paediatrica* **2013**, *102* (2), 156-60.
7. Kuhl, P. K.; Stevens, E.; Hayashi, A.; Deguchi, T.; Kiritani, S.; Iverson, P., Infants show a facilitation effect for native language phonetic perception between 6 and 12 months. *Developmental science* **2006**, *9* (2), F13-F21.
8. Kral, A., Auditory critical periods: a review from system's perspective. *Neuroscience* **2013**, *247*, 117-33.
9. Weinberger, N. M., Dynamic regulation of receptive fields and maps in the adult sensory cortex. *Annual review of neuroscience* **1995**, *18*, 129-58.
10. Owens RE., J., *Language development: An introduction*. 6th ed ed.; Allyn& Bacon Publishers: Boston, 2005.
11. Nicholas, J. G., Age differences in the use of informative/heuristic communicative functions in young children with and without hearing loss who are learning spoken language. *Journal of speech, language, and hearing research : JSLHR* **2000**, *43* (2), 380-94.
12. Rescorla, L., Language and reading outcomes to age 9 in late-talking toddlers. *Journal of speech, language, and hearing research : JSLHR* **2002**, *45* (2), 360-71.
13. Yoshinaga-Itano, C.; Sedey, A. L.; Coulter, D. K.; Mehl, A. L., Language of early- and later-identified children with hearing loss. *Pediatrics* **1998**, *102* (5), 1161-71.
14. Geers, A. E., Speech, language, and reading skills after early cochlear implantation. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* **2004**, *130* (5), 634-8.
15. Holt, R. F.; Svirsky, M. A.; Neuburger, H.; Miyamoto, R.T.; In *Age at implantation and communicative outcome in pediatric cochlear implant users: Is younger always better?*, International Congress Series, 2004; pp 368–371.
16. Nicholas, J. G.; Geers, A. E., Effects of early auditory experience on the spoken language of deaf children at 3 years of age. *Ear and hearing* **2006**, *27* (3), 286-98.
17. WHO Prevention of deafness and hearing impaired grades of hearing impairment. . http://www.who.int/pbd/deafness/hearing_impairment_grades/en/index.html.
18. WHO Mortality and Burden of Diseases and Prevention of Blindness and Deafness. http://www.who.int/pbd/deafness/WHO_GE_HL.pdf.
19. Schnell-Inderst, P.; Kunze, S.; Hessel, F.; Grill, E.; Siebert, U.; Nickisch, A.; von Voss, H.; Wasem, J., Screening of the hearing of newborns - Update. *GMS health technology assessment* **2006**, *2*, Doc20.
20. Norton, S. J.; Gorga, M. P.; Widen, J. E.; Folsom, R. C.; Sininger, Y.; Cone-Wesson, B.; Vohr, B. R.; Fletcher, K. A., Identification of neonatal hearing impairment: a multicenter investigation. *Ear and hearing* **2000**, *21* (5), 348-56.
21. Acmg, Genetics Evaluation Guidelines for the Etiologic Diagnosis of Congenital Hearing Loss. Genetic Evaluation of Congenital Hearing Loss Expert Panel. ACMG statement.

Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics **2002**, 4 (3), 162-71.

22. Schrijver, I., Hereditary non-syndromic sensorineural hearing loss: transforming silence to sound. *The Journal of molecular diagnostics : JMD* **2004**, 6 (4), 275-84.

23. Erenberg, A.; Lemons, J.; Sia, C.; Trunkel, D.; Ziring, P., Newborn and infant hearing loss: detection and intervention. American Academy of Pediatrics. Task Force on Newborn and Infant Hearing, 1998- 1999. *Pediatrics* **1999**, 103 (2), 527-30.

24. American Academy of Pediatrics, J. C. o. I. H., Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics* **2007**, 120 (4), 898-921.

25. Grosse, S. D., Education cost savings from early detection of hearing loss: New findings. . *Volta Voices* **2007**, 14 (6), 38-40.

26. Prevention, C. f. D. C. a. National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities. <http://www.cdc.gov/ncbddd/hearingloss/data.html>.

27. Yoshinaga-Itano, C., From Screening to Early Identification and Intervention: Discovering Predictors to Successful Outcomes for Children With Significant Hearing Loss. *Journal of deaf studies and deaf education* **2003**, 8 (1), 11-30.

28. Starr, A.; Picton, T. W.; Sininger, Y.; Hood, L. J.; Berlin, C. I., Auditory neuropathy. *Brain : a journal of neurology* **1996**, 119 (Pt 3), 741-53.

29. Worthington, D. W.; Peters, J. F., Quantifiable hearing and no ABR: paradox or error? *Ear and hearing* **1980**, 1 (5), 281-5.

30. Suter, U.; Snipes, G. J., Biology and genetics of hereditary motor and sensory neuropathies. *Annual review of neuroscience* **1995**, 18, 45-75.

31. van den Berg, B.; Walgaard, C.; Drenthen, J.; Fokke, C.; Jacobs, B. C.; van Doorn, P. A., Guillain-Barre syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nature reviews. Neurology* **2014**, 10 (8), 469-82.

32. Berlin, C. I.; Hood, L.J.; Rose, K., On renaming auditory neuropathy as auditory dys-synchrony. *Audiol Today* **2001**, 13, 15-17.

33. Vlastarakos, P. V.; Nikolopoulos, T. P.; Tavoulari, E.; Papacharalambous, G.; Korres, S., Auditory neuropathy: endocochlear lesion or temporal processing impairment? Implications for diagnosis and management. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* **2008**, 72 (8), 1135-50.

34. Tang, T. P.; McPherson, B.; Yuen, K. C.; Wong, L. L.; Lee, J. S., Auditory neuropathy/auditory dys-synchrony in school children with hearing loss: frequency of occurrence. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* **2004**, 68 (2), 175-83.

35. Kraus, N.; Ozdamar, O.; Stein, L.; Reed, N., Absent auditory brain stem response: peripheral hearing loss or brain stem dysfunction? *The Laryngoscope* **1984**, 94 (3), 400-6.

36. Rance, G.; Beer, D. E.; Cone-Wesson, B.; Shepherd, R. K.; Dowell, R. C.; King, A. M.; Rickards, F. W.; Clark, G. M., Clinical findings for a group of infants and young children with auditory neuropathy. *Ear and hearing* **1999**, 20 (3), 238-52.

37. Psarommatis, I. M.; Tsakanikos, M. D.; Kontorgianni, A. D.; Ntouniadakis, D. E.; Apostolopoulos, N. K., Profound hearing loss and presence of click-evoked otoacoustic emissions in the neonate: a report of two cases. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* **1997**, 39 (3), 237-43.

38. Starr, A.; Sininger, Y. S.; Pratt, H., The varieties of auditory neuropathy. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology* **2000**, 11 (3), 215-30.

39. Rance, G., Auditory neuropathy/dys-synchrony and its perceptual consequences. *Trends in amplification* **2005**, 9 (1), 1-43.

40. Madden, C.; Rutter, M.; Hilbert, L.; Greinwald, J. H., Jr.; Choo, D. I., Clinical and audiological features in auditory neuropathy. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* **2002**, 128 (9), 1026-30.

41. Buchman, C. A.; Roush, P. A.; Teagle, H. F.; Brown, C. J.; Zdanski, C. J.; Grose, J. H., Auditory neuropathy characteristics in children with cochlear nerve deficiency. *Ear and hearing* **2006**, 27 (4), 399-408.
42. Roche, J. P.; Huang, B. Y.; Castillo, M.; Bassim, M. K.; Adunka, O. F.; Buchman, C. A., Imaging characteristics of children with auditory neuropathy spectrum disorder. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* **2010**, 31 (5), 780-8.
43. Trimble, K.; Blaser, S.; James, A. L.; Papsin, B. C., Computed tomography and/or magnetic resonance imaging before pediatric cochlear implantation? Developing an investigative strategy. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* **2007**, 28 (3), 317-24.
44. Simmons, J. L.; Beauchaine, K. L., Auditory neuropathy: case study with hyperbilirubinemia. *Journal of the American Academy of Audiology* **2000**, 11 (6), 337-47.
45. Dunkley, C.; Farnsworth, A.; Mason, S.; Dodd, M.; Gibbin, K., Screening and follow up assessment in three cases of auditory neuropathy. *Archives of disease in childhood* **2003**, 88 (1), 25-6.
46. Shapiro, S. M., Bilirubin toxicity in the developing nervous system. *Pediatric neurology* **2003**, 29 (5), 410-21.
47. Amin, S. B., Clinical assessment of bilirubin-induced neurotoxicity in premature infants. *Seminars in perinatology* **2004**, 28 (5), 340-7.
48. Baerts, W.; van Straaten, H. L., Auditory neuropathy associated with postnatally acquired cytomegalovirus infection in a very preterm infant. *BMJ case reports* **2010**, 2010.
49. Bonfils, P.; Avan, P.; Londero, A.; Narcy, P.; Trotoux, J., Progressive hereditary deafness with predominant inner hair cell loss. *The American journal of otology* **1991**, 12 (3), 203-6.
50. Varga, R.; Kelley, P. M.; Keats, B. J.; Starr, A.; Leal, S. M.; Cohn, E.; Kimberling, W. J., Non-syndromic recessive auditory neuropathy is the result of mutations in the otoferlin (OTOF) gene. *Journal of medical genetics* **2003**, 40 (1), 45-50.
51. Chiu, Y. H.; Wu, C. C.; Lu, Y. C.; Chen, P. J.; Lee, W. Y.; Liu, A. Y.; Hsu, C. J., Mutations in the OTOF gene in Taiwanese patients with auditory neuropathy. *Audiology & neurotology* **2010**, 15 (6), 364-74.
52. Roux, I.; Safieddine, S.; Nouvian, R.; Grati, M.; Simmler, M. C.; Bahloul, A.; Perfettini, I.; Le Gall, M.; Rostaing, P.; Hamard, G.; Triller, A.; Avan, P.; Moser, T.; Petit, C., Otoferlin, defective in a human deafness form, is essential for exocytosis at the auditory ribbon synapse. *Cell* **2006**, 127 (2), 277-89.
53. Rouillon, I.; Marcolla, A.; Roux, I.; Marlin, S.; Feldmann, D.; Couderc, R.; Jonard, L.; Petit, C.; Denoyelle, F.; Garabedian, E. N.; Loundon, N., Results of cochlear implantation in two children with mutations in the OTOF gene. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* **2006**, 70 (4), 689-96.
54. Rance, G.; Ryan, M. M.; Bayliss, K.; Gill, K.; O'Sullivan, C.; Whitechurch, M., Auditory function in children with Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain : a journal of neurology* **2012**, 135 (Pt 5), 1412-22.
55. Rance, G.; Corben, L.; Delatycki, M., Auditory processing deficits in children with Friedreich ataxia. *Journal of child neurology* **2012**, 27 (9), 1197-203.
56. Starr, A.; McPherson, D.; Patterson, J.; Don, M.; Luxford, W.; Shannon, R.; Sininger, Y.; Tonakawa, L.; Waring, M., Absence of both auditory evoked potentials and auditory percepts dependent on timing cues. *Brain : a journal of neurology* **1991**, 114 (Pt 3), 1157-80.
57. Rasminsky, M.; Sears, T. A., Internodal conduction in undissected demyelinated nerve fibres. *The Journal of physiology* **1972**, 227 (2), 323-50.

58. Amatzuzi, M. G.; Northrop, C.; Liberman, M. C.; Thornton, A.; Halpin, C.; Herrmann, B.; Pinto, L. E.; Saenz, A.; Carranza, A.; Eavey, R. D., Selective inner hair cell loss in premature infants and cochlea pathological patterns from neonatal intensive care unit autopsies. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* **2001**, *127* (6), 629-36.
59. Rapin, I.; Gravel, J., "Auditory neuropathy": physiologic and pathologic evidence calls for more diagnostic specificity. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* **2003**, *67* (7), 707-28.
60. Walker, E.; McCreery, R.; Spratford, M.; Roush, P., Children with Auditory Neuropathy Spectrum Disorder Fitted with Hearing Aids Applying the American Academy of Audiology Pediatric Amplification Guideline: Current Practice and Outcomes. *Journal of the American Academy of Audiology* **2016**, *27* (3), 204-18.
61. Raveh, E.; Buller, N.; Badrana, O.; Attias, J., Auditory neuropathy: clinical characteristics and therapeutic approach. *American journal of otolaryngology* **2007**, *28* (5), 302-8.
62. Buss, E.; Labadie, R. F.; Brown, C. J.; Gross, A. J.; Grose, J. H.; Pillsbury, H. C., Outcome of cochlear implantation in pediatric auditory neuropathy. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* **2002**, *23* (3), 328-32.
63. Mason, J. C.; De Michele, A.; Stevens, C.; Ruth, R. A.; Hashisaki, G. T., Cochlear implantation in patients with auditory neuropathy of varied etiologies. *The Laryngoscope* **2003**, *113* (1), 45-9.
64. Miyamoto, R. T.; Kirk, K. I.; Renshaw, J.; Hussain, D., Cochlear implantation in auditory neuropathy. *The Laryngoscope* **1999**, *109* (2 Pt 1), 181-5.
65. Nadol, J. B., Jr.; Xu, W. Z., Diameter of the cochlear nerve in deaf humans: implications for cochlear implantation. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* **1992**, *101* (12), 988-93.
66. Walton, J.; Gibson, W. P.; Sanli, H.; Prelog, K., Predicting cochlear implant outcomes in children with auditory neuropathy. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* **2008**, *29* (3), 302-9.
67. Cranefield, P. F.; Federn, W., Paulus Zacchias on mental deficiency and on deafness. *Bulletin of the New York Academy of Medicine* **1970**, *46* (1), 3-21.
68. Raviv, D.; Dror, A. A.; Avraham, K. B., Hearing loss: a common disorder caused by many rare alleles. *Annals of the New York Academy of Sciences* **2010**, *1214*, 168-79.
69. Van Camp, G.; Willems, P. J.; Smith, R. J., Nonsyndromic hearing impairment: unparalleled heterogeneity. *American journal of human genetics* **1997**, *60* (4), 758-64.
70. Hone, S. W.; Smith, R. J., Medical evaluation of pediatric hearing loss. Laboratory, radiographic, and genetic testing. *Otolaryngologic clinics of North America* **2002**, *35* (4), 751-64.
71. Guilford, P.; Ben Arab, S.; Blanchard, S.; Levilliers, J.; Weissenbach, J.; Belkahia, A.; Petit, C., A non-syndrome form of neurosensory, recessive deafness maps to the pericentromeric region of chromosome 13q. *Nature genetics* **1994**, *6* (1), 24-8.
72. Lynch, E. D.; Lee, M. K.; Morrow, J. E.; Welcsh, P. L.; Leon, P. E.; King, M. C., Nonsyndromic deafness DFNA1 associated with mutation of a human homolog of the Drosophila gene diaphanous. *Science* **1997**, *278* (5341), 1315-8.
73. Green, G. E.; Scott, D. A.; McDonald, J. M.; Woodworth, G. G.; Sheffield, V. C.; Smith, R. J., Carrier rates in the midwestern United States for GJB2 mutations causing inherited deafness. *Jama* **1999**, *281* (23), 2211-6.
74. Kenneson, A.; Van Naarden Braun, K.; Boyle, C., GJB2 (connexin 26) variants and nonsyndromic sensorineural hearing loss: a HuGE review. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* **2002**, *4* (4), 258-74.

75. Smith, R. J. H.; Van Camp, G., Nonsyndromic Hearing Loss and Deafness, DFNB1. In *GeneReviews(R)*, Pagon, R. A.; Adam, M. P.; Ardinger, H. H.; Wallace, S. E.; Amemiya, A.; Bean, L. J. H.; Bird, T. D.; Fong, C. T.; Mefford, H. C.; Smith, R. J. H.; Stephens, K., Eds. Seattle (WA), 1993.
76. Van Laer, L.; Coucke, P.; Mueller, R. F.; Caethoven, G.; Flothmann, K.; Prasad, S. D.; Chamberlin, G. P.; Houseman, M.; Taylor, G. R.; Van de Heyning, C. M.; Fransen, E.; Rowland, J.; Cucci, R. A.; Smith, R. J.; Van Camp, G., A common founder for the 35delG GJB2 gene mutation in connexin 26 hearing impairment. *Journal of medical genetics* **2001**, *38* (8), 515-8.
77. Fitzgerald, T.; Duva, S.; Ostrer, H.; Pass, K.; Oddoux, C.; Ruben, R.; Caggana, M., The frequency of GJB2 and GJB6 mutations in the New York State newborn population: feasibility of genetic screening for hearing defects. *Clinical genetics* **2004**, *65* (4), 338-42.
78. Smith, R. J. H.; Shearer, A. E.; Hildebrand, M. S.; Van Camp, G., Deafness and Hereditary Hearing Loss Overview. In *GeneReviews(R)*, Pagon, R. A.; Adam, M. P.; Ardinger, H. H.; Wallace, S. E.; Amemiya, A.; Bean, L. J. H.; Bird, T. D.; Fong, C. T.; Mefford, H. C.; Smith, R. J. H.; Stephens, K., Eds. Seattle (WA), 1993.
79. Kelsell, D. P.; Dunlop, J.; Stevens, H. P.; Lench, N. J.; Liang, J. N.; Parry, G.; Mueller, R. F.; Leigh, I. M., Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness. *Nature* **1997**, *387* (6628), 80-3.
80. Battey, J. F., Jr., Using genetics to understand auditory function and improve diagnosis. *Ear and hearing* **2003**, *24* (4), 266-9.
81. Saez, J. C.; Berthoud, V. M.; Branes, M. C.; Martinez, A. D.; Beyer, E. C., Plasma membrane channels formed by connexins: their regulation and functions. *Physiological reviews* **2003**, *83* (4), 1359-400.
82. Goodenough, D. A.; Goliger, J. A.; Paul, D. L., Connexins, connexons, and intercellular communication. *Annual review of biochemistry* **1996**, *65*, 475-502.
83. Grifa, A.; Wagner, C. A.; D'Ambrosio, L.; Melchionda, S.; Bernardi, F.; Lopez-Bigas, N.; Rabionet, R.; Arbones, M.; Monica, M. D.; Estivill, X.; Zelante, L.; Lang, F.; Gasparini, P., Mutations in GJB6 cause nonsyndromic autosomal dominant deafness at DFNA3 locus. *Nature genetics* **1999**, *23* (1), 16-8.
84. Wu, B. L.; Kenna, M.; Lip, V.; Irons, M.; Platt, O., Use of a multiplex PCR/sequencing strategy to detect both connexin 30 (GJB6) 342 kb deletion and connexin 26 (GJB2) mutations in cases of childhood deafness. *American journal of medical genetics. Part A* **2003**, *121A* (2), 102-8.
85. Stevenson, V. A.; Ito, M.; Milunsky, J. M., Connexin-30 deletion analysis in connexin-26 heterozygotes. *Genetic testing* **2003**, *7* (2), 151-4.
86. Yang, T.; Vidarsson, H.; Rodrigo-Blomqvist, S.; Rosengren, S. S.; Enerback, S.; Smith, R. J., Transcriptional control of SLC26A4 is involved in Pendred syndrome and nonsyndromic enlargement of vestibular aqueduct (DFNB4). *American journal of human genetics* **2007**, *80* (6), 1055-63.
87. Azaiez, H.; Yang, T.; Prasad, S.; Sorensen, J. L.; Nishimura, C. J.; Kimberling, W. J.; Smith, R. J., Genotype-phenotype correlations for SLC26A4-related deafness. *Human genetics* **2007**, *122* (5), 451-7.
88. Becirovic, E.; Ebermann, I.; Nagy, D.; Zrenner, E.; Seeliger, M. W.; Bolz, H. J., Usher syndrome type 1 due to missense mutations on both CDH23 alleles: investigation of mRNA splicing. *Human mutation* **2008**, *29* (3), 452.
89. Rodriguez-Ballesteros, M.; Reynoso, R.; Olarte, M.; Villamar, M.; Morera, C.; Santarelli, R.; Arslan, E.; Meda, C.; Curet, C.; Volter, C.; Sainz-Quevedo, M.; Castorina, P.; Ambrosetti, U.; Berrettini, S.; Frei, K.; Tedin, S.; Smith, J.; Cruz Tapia, M.; Cavalle, L.; Gelvez, N.; Primignani, P.; Gomez-Rosas, E.; Martin, M.; Moreno-Pelayo, M. A.; Tamayo, M.; Moreno-Barral, J.; Moreno, F.; del Castillo, I., A multicenter study on the prevalence and

spectrum of mutations in the otoferlin gene (OTOF) in subjects with nonsyndromic hearing impairment and auditory neuropathy. *Human mutation* **2008**, 29 (6), 823-31.

90. Weegerink, N. J.; Huygen, P. L.; Schraders, M.; Kremer, H.; Pennings, R. J.; Kunst, H. P., Variable degrees of hearing impairment in a Dutch DFNX4 (DFN6) family. *Hearing research* **2011**, 282 (1-2), 167-77.

91. Kokotas, H.; Petersen, M. B.; Willems, P. J., Mitochondrial deafness. *Clinical genetics* **2007**, 71 (5), 379-91.

92. Sinnathuray, A. R.; Raut, V.; Awa, A.; Magee, A.; Toner, J. G., A review of cochlear implantation in mitochondrial sensorineural hearing loss. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* **2003**, 24 (3), 418-26.

93. Van Camp, G.; Smith, R., Hereditary Hearing loss Homepage. <http://hereditaryhearingloss.org>.

94. Toriello, H. V., New syndromes from old: evaluation of heterogeneity and variability in syndrome definition and delineation. *American journal of medical genetics. Supplement* **1988**, 4, 55-70.

95. Nayak, C. S.; Isaacson, G., Worldwide distribution of Waardenburg syndrome. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* **2003**, 112 (9 Pt 1), 817-20.

96. Waardenburg, P. J., A new syndrome combining developmental anomalies of the eyelids, eyebrows and nose root with pigmentary defects of the iris and head hair and with congenital deafness. *American journal of human genetics* **1951**, 3 (3), 195-253.

97. Dourmishev, A. L.; Dourmishev, L. A.; Schwartz, R. A.; Janniger, C. K., Waardenburg syndrome. *International journal of dermatology* **1999**, 38 (9), 656-63.

98. Melnick, M.; Bixler, D.; Silk, K.; Yune, H.; Nance, W. E., Autosomal dominant branchiootorenal dysplasia. *Birth defects original article series* **1975**, 11 (5), 121-8.

99. Fraser, F. C.; Sproule, J. R.; Halal, F., Frequency of the branchio-oto-renal (BOR) syndrome in children with profound hearing loss. *American journal of medical genetics* **1980**, 7 (3), 341-9.

100. Melnick, M.; Bixler, D.; Nance, W. E.; Silk, K.; Yune, H., Familial branchio-oto-renal dysplasia: a new addition to the branchial arch syndromes. *Clinical genetics* **1976**, 9 (1), 25-34.

101. Ceruti, S.; Stinckens, C.; Cremers, C. W.; Casselman, J. W., Temporal bone anomalies in the branchio-oto-renal syndrome: detailed computed tomographic and magnetic resonance imaging findings. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* **2002**, 23 (2), 200-7.

102. Smith, R. J. H., Branchiootorenal Spectrum Disorders. In *GeneReviews(R)*, Pagon, R. A.; Adam, M. P.; Ardinger, H. H.; Wallace, S. E.; Amemiya, A.; Bean, L. J. H.; Bird, T. D.; Fong, C. T.; Mefford, H. C.; Smith, R. J. H.; Stephens, K., Eds. Seattle (WA), 1993.

103. Fernandez, A. O.; Ronis, M. L., The Treacher-Collins Syndrome. *Archives of otolaryngology* **1964**, 80, 505-20.

104. Chang, C. C.; Steinbacher, D. M., Treacher collins syndrome. *Seminars in plastic surgery* **2012**, 26 (2), 83-90.

105. Dixon, M. J., Treacher Collins syndrome. *Journal of medical genetics* **1995**, 32 (10), 806-8.

106. Stickler, G. B.; Belau, P. G.; Farrell, F. J.; Jones, J. D.; Pugh, D. G.; Steinberg, A. G.; Ward, L. E., Hereditary Progressive Arthro-Ophthalmopathy. *Mayo Clinic proceedings* **1965**, 40, 433-55.

107. Temple, I. K., Stickler's syndrome. *Journal of medical genetics* **1989**, 26 (2), 119-26.

108. Acke, F. R.; Dhooge, I. J.; Malfait, F.; De Leenheer, E. M., Hearing impairment in Stickler syndrome: a systematic review. *Orphanet journal of rare diseases* **2012**, 7, 84.

109. Boughman, J. A.; Vernon, M.; Shaver, K. A., Usher syndrome: definition and estimate of prevalence from two high-risk populations. *Journal of chronic diseases* **1983**, 36 (8), 595-603.
110. Mathur, P.; Yang, J., Usher syndrome: Hearing loss, retinal degeneration and associated abnormalities. *Biochimica et biophysica acta* **2015**, 1852 (3), 406-20.
111. Keats, B. J.; Savas, S., Genetic heterogeneity in Usher syndrome. *American journal of medical genetics. Part A* **2004**, 130A (1), 13-6.
112. Mets, M. B.; Young, N. M.; Pass, A.; Lasky, J. B., Early diagnosis of Usher syndrome in children. *Transactions of the American Ophthalmological Society* **2000**, 98, 237-42; discussion 243-5.
113. Pearce, J. M., Pendred's syndrome. *European neurology* **2007**, 58 (3), 189-90.
114. Tsukamoto, K.; Suzuki, H.; Harada, D.; Namba, A.; Abe, S.; Usami, S., Distribution and frequencies of PDS (SLC26A4) mutations in Pendred syndrome and nonsyndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct: a unique spectrum of mutations in Japanese. *European journal of human genetics : EJHG* **2003**, 11 (12), 916-22.
115. Reardon, W.; Coffey, R.; Phelps, P. D.; Luxon, L. M.; Stephens, D.; Kendall-Taylor, P.; Britton, K. E.; Grossman, A.; Trembath, R., Pendred syndrome--100 years of underascertainment? *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* **1997**, 90 (7), 443-7.
116. Tranebjaerg, L.; Bathen, J.; Tyson, J.; Bitner-Glindzicz, M., Jervell and Lange-Nielsen syndrome: a Norwegian perspective. *American journal of medical genetics* **1999**, 89 (3), 137-46.
117. Chorbachi, R.; Graham, J. M.; Ford, J.; Raine, C. H., Cochlear implantation in Jervell and Lange-Nielsen syndrome. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* **2002**, 66 (3), 213-21.
118. Tranebjaerg, L.; Samson, R. A.; Green, G. E., Jervell and Lange-Nielsen Syndrome. In *GeneReviews(R)*, Pagon, R. A.; Adam, M. P.; Ardinger, H. H.; Wallace, S. E.; Amemiya, A.; Bean, L. J. H.; Bird, T. D.; Fong, C. T.; Mefford, H. C.; Smith, R. J. H.; Stephens, K., Eds. Seattle (WA), 1993.
119. Jais, J. P.; Knebelmann, B.; Giatras, I.; De Marchi, M.; Rizzoni, G.; Renieri, A.; Weber, M.; Gross, O.; Netzer, K. O.; Flinter, F.; Pirson, Y.; Dahan, K.; Wieslander, J.; Persson, U.; Tryggvason, K.; Martin, P.; Hertz, J. M.; Schroder, C.; Sanak, M.; Carvalho, M. F.; Saus, J.; Antignac, C.; Smeets, H.; Gubler, M. C., X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: a "European Community Alport Syndrome Concerted Action" study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* **2003**, 14 (10), 2603-10.
120. Kashtan, C. E., Alport Syndrome and Thin Basement Membrane Nephropathy. In *GeneReviews(R)*, Pagon, R. A.; Adam, M. P.; Ardinger, H. H.; Wallace, S. E.; Amemiya, A.; Bean, L. J. H.; Bird, T. D.; Fong, C. T.; Mefford, H. C.; Smith, R. J. H.; Stephens, K., Eds. Seattle (WA), 1993.
121. Levy, M.; Feingold, J., Estimating prevalence in single-gene kidney diseases progressing to renal failure. *Kidney international* **2000**, 58 (3), 925-43.
122. Smith, R. J.; Bale, J. F., Jr.; White, K. R., Sensorineural hearing loss in children. *Lancet* **2005**, 365 (9462), 879-90.
123. Salviz, M.; Montoya, J. G.; Nadol, J. B.; Santos, F., Otopathology in congenital toxoplasmosis. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* **2013**, 34 (6), 1165-9.
124. Wilson, C. B.; Remington, J. S.; Stagno, S.; Reynolds, D. W., Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital Toxoplasma infection. *Pediatrics* **1980**, 66 (5), 767-74.

125. Andrade, G. M.; Resende, L. M.; Goulart, E. M.; Siqueira, A. L.; Vitor, R. W.; Januario, J. N., Hearing loss in congenital toxoplasmosis detected by newborn screening. *Brazilian journal of otorhinolaryngology* **2008**, 74 (1), 21-8.
126. Brown, E. D.; Chau, J. K.; Atashband, S.; Westerberg, B. D.; Kozak, F. K., A systematic review of neonatal toxoplasmosis exposure and sensorineural hearing loss. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* **2009**, 73 (5), 707-11.
127. Sadighi, J.; Eftekhari, H.; Mohammad, K., Congenital rubella syndrome in Iran. *BMC infectious diseases* **2005**, 5, 44.
128. Cohen, B. E.; Durstenfeld, A.; Roehm, P. C., Viral causes of hearing loss: a review for hearing health professionals. *Trends in hearing* **2014**, 18.
129. Lee, J. Y.; Bowden, D. S., Rubella virus replication and links to teratogenicity. *Clinical microbiology reviews* **2000**, 13 (4), 571-87.
130. Grosse, S. D.; Ross, D. S.; Dollard, S. C., Congenital cytomegalovirus (CMV) infection as a cause of permanent bilateral hearing loss: a quantitative assessment. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* **2008**, 41 (2), 57-62.
131. Kenneson, A.; Cannon, M. J., Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Reviews in medical virology* **2007**, 17 (4), 253-76.
132. Fowler, K. B.; McCollister, F. P.; Dahle, A. J.; Boppana, S.; Britt, W. J.; Pass, R. F., Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *The Journal of pediatrics* **1997**, 130 (4), 624-30.
133. Schraff, S. A.; Schleiss, M. R.; Brown, D. K.; Meinzen-Derr, J.; Choi, K. Y.; Greinwald, J. H.; Choo, D. I., Macrophage inflammatory proteins in cytomegalovirus-related inner ear injury. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* **2007**, 137 (4), 612-8.
134. Kimberlin, D. W., Management of HSV encephalitis in adults and neonates: diagnosis, prognosis and treatment. *Herpes : the journal of the IHMF* **2007**, 14 (1), 11-6.
135. Marquez, L.; Levy, M. L.; Munoz, F. M.; Palazzi, D. L., A report of three cases and review of intrauterine herpes simplex virus infection. *The Pediatric infectious disease journal* **2011**, 30 (2), 153-7.
136. Whitley, R. J., The use of antiviral drugs during the neonatal period. *Clinics in perinatology* **2012**, 39 (1), 69-81.
137. WHO Preterm Birth. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>.
138. Bergman, I.; Hirsch, R. P.; Fria, T. J.; Shapiro, S. M.; Holzman, I.; Painter, M. J., Cause of hearing loss in the high-risk premature infant. *The Journal of pediatrics* **1985**, 106 (1), 95-101.
139. Marlow, E. S.; Hunt, L. P.; Marlow, N., Sensorineural hearing loss and prematurity. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* **2000**, 82 (2), F141-4.
140. Amatuzzi, M.; Liberman, M. C.; Northrop, C., Selective inner hair cell loss in prematurity: a temporal bone study of infants from a neonatal intensive care unit. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology : JARO* **2011**, 12 (5), 595-604.
141. Borkoski-Barreiro, S. A.; Falcon-Gonzalez, J. C.; Liminana-Canal, J. M.; Ramos-Macias, A., Evaluation of very low birth weight ($\leq 1,500$ g) as a risk indicator for sensorineural hearing loss. *Acta otorrinolaringologica espanola* **2013**, 64 (6), 403-8.
142. Cone-Wesson, B.; Vohr, B. R.; Slinger, Y. S.; Widen, J. E.; Folsom, R. C.; Gorga, M. P.; Norton, S. J., Identification of neonatal hearing impairment: infants with hearing loss. *Ear and hearing* **2000**, 21 (5), 488-507.
143. Ari-Even Roth, D.; Hildesheimer, M.; Maayan-Metzger, A.; Muchnik, C.; Hamburger, A.; Mazkeret, R.; Kuint, J., Low prevalence of hearing impairment among very low

birthweight infants as detected by universal neonatal hearing screening. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* **2006**, 91 (4), F257-62.

144. Robertson, C. M.; Tyebkhan, J. M.; Hagler, M. E.; Cheung, P. Y.; Peliowski, A.; Etches, P. C., Late-onset, progressive sensorineural hearing loss after severe neonatal respiratory failure. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* **2002**, 23 (3), 353-6.

145. Koyama, S.; Kaga, K.; Sakata, H.; Iino, Y.; Koderu, K., Pathological findings in the temporal bone of newborn infants with neonatal asphyxia. *Acta oto-laryngologica* **2005**, 125 (10), 1028-32.

146. Rybak, L. P.; Ramkumar, V., Ototoxicity. *Kidney international* **2007**, 72 (8), 931-5.

147. Bitner-Glindzicz, M.; Rahman, S., Ototoxicity caused by aminoglycosides. *Bmj* **2007**, 335 (7624), 784-5.

148. Jensen-Smith, H. C.; Hallworth, R.; Nichols, M. G., Gentamicin rapidly inhibits mitochondrial metabolism in high-frequency cochlear outer hair cells. *PLoS one* **2012**, 7 (6), e38471.

149. Clark, R. H.; Bloom, B. T.; Spitzer, A. R.; Gerstmann, D. R., Reported medication use in the neonatal intensive care unit: data from a large national data set. *Pediatrics* **2006**, 117 (6), 1979-87.

150. Cotton, R.; Suarez, S.; Reese, J., Unexpected extra-renal effects of loop diuretics in the preterm neonate. *Acta paediatrica* **2012**, 101 (8), 835-45.

151. Cristobal, R.; Oghalai, J. S., Hearing loss in children with very low birth weight: current review of epidemiology and pathophysiology. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* **2008**, 93 (6), F462-8.

152. Centers for Disease, C.; Prevention, Kernicterus in full-term infants--United States, 1994-1998. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* **2001**, 50 (23), 491-4.

153. Shapiro, S. M.; Nakamura, H., Bilirubin and the auditory system. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* **2001**, 21 Suppl 1, S52-5; discussion S59-62.

154. Norris, C. M.; Danis, P. G.; Gardner, T. D., Aseptic meningitis in the newborn and young infant. *American family physician* **1999**, 59 (10), 2761-70.

155. Beijen, J.; Casselman, J.; Joosten, F.; Stover, T.; Aschendorff, A.; Zarowski, A.; Becker, H.; Mylanus, E., Magnetic resonance imaging in patients with meningitis induced hearing loss. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies* **2009**, 266 (8), 1229-36.

156. Dodge, P. R.; Davis, H.; Feigin, R. D.; Holmes, S. J.; Kaplan, S. L.; Jubelirer, D. P.; Stechenberg, B. W.; Hirsh, S. K., Prospective evaluation of hearing impairment as a sequela of acute bacterial meningitis. *The New England journal of medicine* **1984**, 311 (14), 869-74.

157. Kemp, D. T., Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *The Journal of the Acoustical Society of America* **1978**, 64 (5), 1386-91.

158. Flock, A.; Flock, B.; Ulfendahl, M., Mechanisms of movement in outer hair cells and a possible structural basis. *Archives of oto-rhino-laryngology* **1986**, 243 (2), 83-90.

159. Χριστοδούλου, Π., *Πρακτική Ακοολογία*. Ηράκλειο, 2000.

160. Τσαλιγόπουλος, Μ.; Λαλάκη, Π.; Δανιηλίδης Ι., *Ωτοακουστικές Εκπομπές*. University Studio Press: Θεσσαλονίκη, 1999.

161. Lichtenhan, J. T., Effects of low-frequency biasing on otoacoustic and neural measures suggest that stimulus-frequency otoacoustic emissions originate near the peak region of the traveling wave. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology : JARO* **2012**, 13 (1), 17-28.

162. Kemp, D. T.; Bray, P.; Alexander, L.; Brown, A. M., Acoustic emission cochleography--practical aspects. *Scandinavian audiology. Supplementum* **1986**, 25, 71-95.

163. Bonfils, P.; Uziel, A.; Pujol, R., Evoked otoacoustic emissions: a fundamental and clinical survey. *ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties* **1988**, *50* (4), 212-8.
164. Kemp, D. T.; Ryan, S.; Bray, P., A guide to the effective use of otoacoustic emissions. *Ear and hearing* **1990**, *11* (2), 93-105.
165. Nikolopoulos, T. P., Outcomes and predictors in cochlear implantation. Doctoral Thesis, University of Nottingham, Nottingham, 2000.
166. Davis, J. M.; Elfenbein, J.; Schum, R.; Bentler, R. A., Effects of mild and moderate hearing impairments on language, educational, and psychosocial behavior of children. *The Journal of speech and hearing disorders* **1986**, *51* (1), 53-62.
167. Olusanya, B. O., Can the world's infants with hearing loss wait? *International journal of pediatric otorhinolaryngology* **2005**, *69* (6), 735-8.
168. Patel, H.; Feldman, M., Universal newborn hearing screening. *Paediatrics & child health* **2011**, *16* (5), 301-10.
169. Quick Statistics About Hearing. <https://www.nidcd.nih.gov/health/statistics/quick-statistics-hearing>.
170. Rickham, P. P., Human Experimentation. Code of Ethics of the World Medical Association. Declaration of Helsinki. *British medical journal* **1964**, *2* (5402), 177.
171. Ptok, M., Early detection of hearing impairment in newborns and infants. *Deutsches Arzteblatt international* **2011**, *108* (25), 426-31.
172. Fraser, G. R., Profound Childhood Deafness. *Journal of medical genetics* **1964**, *1* (2), 118-51.
173. Moeller, M. P.; Tomblin, J. B.; Yoshinaga-Itano, C.; Connor, C. M.; Jerger, S., Current state of knowledge: language and literacy of children with hearing impairment. *Ear and hearing* **2007**, *28* (6), 740-53.
174. Pallas, S. L., Intrinsic and extrinsic factors that shape neocortical specification. *Trends in neurosciences* **2001**, *24* (7), 417-23.
175. Nikolopoulos, T. P.; Gibbin, K. P.; Dyar, D., Predicting speech perception outcomes following cochlear implantation using Nottingham children's implant profile (NCHIP). *International journal of pediatric otorhinolaryngology* **2004**, *68* (2), 137-41.
176. Korres, S. G.; Balatsouras, D. G.; Lyra, C.; Kandiloros, D.; Ferekidis, E., A comparison of automated auditory brainstem responses and transiently evoked otoacoustic emissions for universal newborn hearing screening. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* **2006**, *12* (6), CR260-3.
177. Gkoritsa, E.; Korres, S.; Psarommatis, I.; Tsakanikos, M.; Apostolopoulos, N.; Ferekidis, E., Maturation of the auditory system: 1. Transient otoacoustic emissions as an index of inner ear maturation. *International journal of audiology* **2007**, *46* (6), 271-6.
178. Berlin, C. I.; Hood, L. J.; Morlet, T.; Wilensky, D.; Li, L.; Mattingly, K. R.; Taylor-Jeanfreau, J.; Keats, B. J.; John, P. S.; Montgomery, E.; Shalloo, J. K.; Russell, B. A.; Frisch, S. A., Multi-site diagnosis and management of 260 patients with auditory neuropathy/dys-synchrony (auditory neuropathy spectrum disorder). *International journal of audiology* **2010**, *49* (1), 30-43.
179. Sininger, Y. S.; Martinez, A.; Eisenberg, L.; Christensen, E.; Grimes, A.; Hu, J., Newborn hearing screening speeds diagnosis and access to intervention by 20-25 months. *Journal of the American Academy of Audiology* **2009**, *20* (1), 49-57.
180. Uus, K.; Bamford, J., Effectiveness of population-based newborn hearing screening in England: ages of interventions and profile of cases. *Pediatrics* **2006**, *117* (5), e887-93.
181. Arehart, K. H.; Yoshinaga-Itano, C.; Thomson, V.; Gabbard, S. A.; Brown, A. S., State of the States: The Status of Universal Newborn Hearing Screening, Assessment, and Intervention Systems in 16 States. *American journal of audiology* **1998**, *7* (2), 101-114.

182. Friedman, T. B.; Griffith, A. J., Human nonsyndromic sensorineural deafness. *Annual review of genomics and human genetics* **2003**, *4*, 341-402.
183. Kral, A.; O'Donoghue, G. M., Profound deafness in childhood. *The New England journal of medicine* **2010**, *363* (15), 1438-50.
184. Billings, K. R.; Kenna, M. A., Causes of pediatric sensorineural hearing loss: yesterday and today. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* **1999**, *125* (5), 517-21.
185. Hille, E. T.; van Straaten, H. I.; Verkerk, P. H.; Dutch, N. N. H. S. W. G., Prevalence and independent risk factors for hearing loss in NICU infants. *Acta paediatrica* **2007**, *96* (8), 1155-8.
186. Ohl, C.; Dornier, L.; Czajka, C.; Chobaut, J. C.; Tavernier, L., Newborn hearing screening on infants at risk. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* **2009**, *73* (12), 1691-5.
187. Kountakis, S. E.; Psifidis, A.; Chang, C. J.; Stiernberg, C. M., Risk factors associated with hearing loss in neonates. *American journal of otolaryngology* **1997**, *18* (2), 90-3.
188. Olusanya, B. O., Priorities for early hearing detection and intervention in sub-Saharan Africa. *International journal of audiology* **2008**, *47 Suppl 1*, S3-13.
189. Stanley, F. J.; Sim, M.; Wilson, G.; Worthington, S., The decline in congenital rubella syndrome in Western Australia: an impact of the school girl vaccination program? *American journal of public health* **1986**, *76* (1), 35-7.
190. Horbar, J. D.; Carpenter, J. H.; Badger, G. J.; Kenny, M. J.; Soll, R. F.; Morrow, K. A.; Buzas, J. S., Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. *Pediatrics* **2012**, *129* (6), 1019-26.
191. Vohr, B. R.; Widen, J. E.; Cone-Wesson, B.; Sininger, Y. S.; Gorga, M. P.; Folsom, R. C.; Norton, S. J., Identification of neonatal hearing impairment: characteristics of infants in the neonatal intensive care unit and well-baby nursery. *Ear and hearing* **2000**, *21* (5), 373-82.
192. Korres, S.; Nikolopoulos, T. P.; Komkotou, V.; Balatsouras, D.; Kandiloros, D.; Constantinou, D.; Ferekidis, E., Newborn hearing screening: effectiveness, importance of high-risk factors, and characteristics of infants in the neonatal intensive care unit and well-baby nursery. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* **2005**, *26* (6), 1186-90.
193. Maqbool, M.; Najjar, B. A.; Gattoo, I.; Chowdhary, J., Screening for Hearing Impairment in High Risk Neonates: A Hospital Based Study. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR* **2015**, *9* (6), SC18-21.
194. Chalkiadakis, V.; Geramas, I.; Marangoudakis, P.; Kandiloros, D.; Vlastarakos, P.; Nikolopoulos, T., Neonatal hearing Screening in Intensive Care Units. *Journal of Hearing Science* **2014**, *4* (2), 9-16.
195. Nikolopoulos, T. P., Auditory dyssynchrony or auditory neuropathy: understanding the pathophysiology and exploring methods of treatment. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* **2014**, *78* (2), 171-3.
196. Stein, L.; Tremblay, K.; Pasternak, J.; et al., Brainstem abnormalities in neonates with normal otoacoustic emissions. *Sem Hear* **1996**, *17* (2), 197-213.
197. Coenraad, S.; Goedegebure, A.; van Goudoever, J. B.; Hoeve, L. J., Risk factors for auditory neuropathy spectrum disorder in NICU infants compared to normal-hearing NICU controls. *The Laryngoscope* **2011**, *121* (4), 852-5.
198. Roush, P.; Frymark, T.; Venediktov, R.; Wang, B., Audiologic management of auditory neuropathy spectrum disorder in children: a systematic review of the literature. *American journal of audiology* **2011**, *20* (2), 159-70.
199. Bielecki, I.; Horbulewicz, A.; Wolan, T., Prevalence and risk factors for auditory neuropathy spectrum disorder in a screened newborn population at risk for hearing loss. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* **2012**, *76* (11), 1668-70.

200. Molini, E.; Calzolaro, L.; Lapenna, R.; Ricci, G., Universal newborn hearing screening in Umbria region, Italy. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* **2016**, *82*, 92-7.
201. Rechia, I. C.; Liberalesso, K. P.; Angst, O. V.; Mahl, F. D.; Garcia, M. V.; Biaggio, E. P., Intensive care unit: results of the Newborn Hearing Screening. *Brazilian journal of otorhinolaryngology* **2016**, *82* (1), 76-81.
202. Valkama, A. M.; Laitakari, K. T.; Tolonen, E. U.; Vayrynen, M. R.; Vainionpaa, L. K.; Koivisto, M. E., Prediction of permanent hearing loss in high-risk preterm infants at term age. *European journal of pediatrics* **2000**, *159* (6), 459-64.
203. Karaca, C. T.; Oysu, C.; Toros, S. Z.; Naiboglu, B.; Verim, A., Is hearing loss in infants associated with risk factors? Evaluation of the frequency of risk factors. *Clinical and experimental otorhinolaryngology* **2014**, *7* (4), 260-3.
204. Alaei, E.; Sirati, M.; Taziki, M. H.; Fouladinejad, M., Risk Factors for Sensorineural Hearing Loss Among High-Risk Infants in Golestan Province, Iran in 2010 - 2011. *Iranian Red Crescent medical journal* **2015**, *17* (12), e20419.
205. Xoinis, K.; Weirather, Y.; Mavoori, H.; Shaha, S. H.; Iwamoto, L. M., Extremely low birth weight infants are at high risk for auditory neuropathy. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* **2007**, *27* (11), 718-23.
206. Finckh-Kramer, U.; Gross, M.; Bartsch, M.; Kewitz, G.; Versmold, H.; Hess, M., [Hearing screening of high risk newborn infants]. *Hno* **2000**, *48* (3), 215-20.
207. Meyer, C.; Witte, J.; Hildmann, A.; Hennecke, K. H.; Schunck, K. U.; Maul, K.; Franke, U.; Fahnenstich, H.; Rabe, H.; Rossi, R.; Hartmann, S.; Gortner, L., Neonatal screening for hearing disorders in infants at risk: incidence, risk factors, and follow-up. *Pediatrics* **1999**, *104* (4 Pt 1), 900-4.
208. Speleman, K.; Kneepkens, K.; Vandendriessche, K.; Debruyne, F.; Desloovere, C., Prevalence of risk factors for sensorineural hearing loss in NICU newborns. *B-Ent* **2012**, *8* (1), 1-6.
209. Fowler, K. B.; Dahle, A. J.; Boppana, S. B.; Pass, R. F., Newborn hearing screening: will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed? *The Journal of pediatrics* **1999**, *135* (1), 60-4.
210. Yoshikawa, S.; Ikeda, K.; Kudo, T.; Kobayashi, T., The effects of hypoxia, premature birth, infection, ototoxic drugs, circulatory system and congenital disease on neonatal hearing loss. *Auris, nasus, larynx* **2004**, *31* (4), 361-8.
211. Rais-Bahrami, K.; Majd, M.; Veszelovszky, E.; Short, B. L., Use of furosemide and hearing loss in neonatal intensive care survivors. *American journal of perinatology* **2004**, *21* (6), 329-32.
212. El-Barbary, M. N.; Ismail, R. I.; Ibrahim, A. A., Gentamicin extended interval regimen and ototoxicity in neonates. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* **2015**, *79* (8), 1294-8.
213. Papacharalampous, G. X.; Nikolopoulos, T. P.; Davilis, D. I.; Xenellis, I. E.; Korres, S. G., Universal newborn hearing screening, a revolutionary diagnosis of deafness: real benefits and limitations. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies* **2011**, *268* (10), 1399-406.
214. Korres, S.; Nikolopoulos, T. P.; Peraki, E. E.; Tsiakou, M.; Karakitsou, M.; Apostolopoulos, N.; Economides, J.; Balatsouras, D.; Ferekidis, E., Outcomes and efficacy of newborn hearing screening: strengths and weaknesses (success or failure?). *The Laryngoscope* **2008**, *118* (7), 1253-6.

