



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΣΤΗΝ ΑΚΟΟΛΟΓΙΑ - ΝΕΥΡΩΤΟΛΟΓΙΑ**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

“Βιοδείκτες και προγνωστικοί δείκτες

στην

Ιδιοπαθή Αιφνίδια Νευροαισθητήρια Απώλεια Ακοής”

## Πρόλογος

Η Ιδιοπαθής Αιφνίδια Νευροαισθητήρια Απώλεια Ακοής (Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss, IANAA) ορίζεται ως η εντός μιας περιόδου 72 ωρών, πάνω από 30dB απώλεια ακοής, σε τουλάχιστον 3 διαδοχικές συχνότητες στο ακοόγραμμα καθαρών τόνων. Αποτελεί ένα επείγον ακοολογικό περιστατικό με επίπτωση που κυμαίνεται μεταξύ 5 και 30 περιπτώσεων ανά 100000 πληθυσμού ετησίως. Για την εμφάνισή της έχουν προταθεί διάφορες αιτιολογίες χωρίς καμία από αυτές να μπορέσει να ενσωματώσει όλους τους ακριβείς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς και άρα την κλινική εικόνα και τελικά την επακόλουθη θεραπευτική αντιμετώπιση.

Η έννοια του βιοδείκτη αρχίζει να εμφανίζεται στη βιβλιογραφία από τη δεκαετία του 1970 και η χρήση τους στη βασική έρευνα καθώς και στην κλινική πρακτική έχει γίνει πια διαδεδομένη και αποδεκτή σχεδόν χωρίς αμφιβολία. Ένας βιοδείκτης είναι μια βιολογική παρατήρηση που μπορεί να υποκαθιστά και να προβλέπει ιδανικά ένα κλινικό καταληκτικό σημείο ή ένα ενδιάμεσο μέτρο έκβασης και μπορεί να χρησιμοποιηθεί στον έλεγχο (screening), στη διάγνωση, στην σταδιοποίηση και στην παρακολούθηση ασθενειών, ως προγνωστικός δείκτης και για την ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Η Νευροωτολογία δεν θα μπορούσε να μείνει εκτός αυτού του αυξανόμενου για τους βιοδείκτες ενδιαφέροντος, με αποτέλεσμα τα τελευταία τρία χρόνια να πληθαίνουν οι δημοσιεύσεις που προτείνουν, η κάθε μια τη χρήση συγκεκριμένων διαφορετικών βιοδεικτών για τη κατηγοριοποίηση, την πρόγνωση και την παρακολούθηση των ασθενών με IANAA. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι μέσω της προσπάθειας για την ανεύρεση του κατάλληλου βιοδείκτη ρίχνεται φως στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που προκαλούν την IANAA, οπότε πιστεύεται ότι η ανακάλυψη ενός χρήσιμου για την IANAA βιοδείκτη (χρήσιμος, δηλαδή μετρήσιμος με μικρή ή μηδενική μεταβλητότητα, με υψηλή αναπαραγωγιμότητα, μεταβαλλόμενος άμεσα και αξιόπιστα ως απάντηση σε αλλαγές μιας κατάστασης) θα μας οδηγήσει και στο να κατανοήσουμε τους υποκείμενους μηχανισμούς της αιτιολογίας της IANAA.

## Περίληψη

Εισαγωγή: η Ιδιοπαθής Αιφνίδια Νευροαισθητήρια Απώλεια Ακοής (Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss, IANAA) ορίζεται ως η απώλεια ακοής, η οποία είναι στην προέλευσή της νευροαισθητήρια, εξελίσσεται εντός 3 ημερών, αποτελείται από 30dB μείωση του ουδού ακοής σε τουλάχιστον 3 συνεχόμενες συχνότητες στο ακοόγραμμα καθαρών τόνων και κατά την διερεύνηση της οποίας δεν είναι δυνατό να αναγνωριστεί κάποια αιτιολογία, παρά την διενέργεια του κατάλληλου και απαραίτητου διαγνωστικού ελέγχου. Παρόλο που έχουν προταθεί δεκάδες παθογενετικοί μηχανισμοί, κανένας από αυτούς δεν θεωρείται καθολικά αποδεκτός με αποτέλεσμα η αιτιολογία της IANAA να θεωρείται άγνωστη. Ένας βιοδείκτης είναι μια βιολογική παρατήρηση που μπορεί να υποκαθιστά και να προβλέπει ιδανικά ένα κλινικό καταληκτικό σημείο ή ένα ενδιάμεσο μέτρο έκβασης. Η χρήση κλινικών βιοδεικτών είναι ευκολότερη και λιγότερο δαπανηρή από την άμεση μέτρηση του καταληκτικού κλινικού σημείου και οι βιοδείκτες συνήθως μετρούνται για μικρότερο χρονικό διάστημα. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν στον έλεγχο, στη διάγνωση, στην κατηγοριοποίηση και στην παρακολούθηση, ως προγνωστικοί δείκτες και για την ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Μεθοδολογία: διεξήχθη συστηματική βιβλιογραφική αναζήτηση στη βάση δεδομένων PubMed και Google Scholar με θέμα τους προγνωστικούς δείκτες και τους βιοδείκτες στην IANAA. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: “idiopathic sudden sensorineural hearing loss”, “clinical outcome”, “biomarker”, “prognosis”, “prognostic factor”, σε διάφορους συνδυασμούς.

Αποτελέσματα: Η αναζήτηση απέδωσε 539 άρθρα στην Αγγλική γλώσσα τα οποία μετά από μελέτη των περιλήψεων, ανακτήθηκαν τα σχετικά με τους βιοδείκτες, ενώ μια δεύτερη πιο συγκεκριμένη έρευνα απέδωσε 40 άρθρα τα οποία ελέγχθηκαν προσεκτικά. Επιπλέον, οι αναφορές αυτών των άρθρων εκτιμήθηκαν για περαιτέρω προσδιορισμό δυνητικά σχετικών δημοσιεύσεων.

Συζήτηση: Οι περισσότεροι βιοδείκτες οι οποίοι προτείνονται στη βιβλιογραφία αποτελούν άμεσα ή έμμεσα προϊόντα τα οποία γίνεται προσπάθεια να εξηγήσουν και τους πιθανούς μηχανισμούς πρόκλησης της IANAA. Τέτοιοι βιοδείκτες είναι: τα μικρο-RNA, διάφοροι δείκτες φλεγμονής της γενικής αίματος, η προκαλσιτονίνη, η καλπροτεκτίνη, η πρεστίνη, διάφοροι δείκτες οξειδωτικού stress, δείκτες λιπιδίων του αίματος, ένζυμα όπως η ομοκυστεΐνη, το φυλλικό οξύ, το ινωδογόνο και τέλος αυξημένος όσον αφορά στη διάγνωση και στην πρόγνωση φαίνεται να είναι ο ρόλος κάποιων συγκεκριμένων ακολουθιών και πρωτοκόλλων της Μαγνητικής Τομογραφίας.

Συμπεράσματα: οι περισσότεροι βιοδείκτες οι οποίοι προτείνονται στη βιβλιογραφία αποτελούν άμεσα ή έμμεσα προϊόντα, μόρια, ουσίες και διαγνωστικές εξετάσεις μέσω των οποίων διενεργείται και μια αντίστροφη διαδικασία έρευνας, ανακάλυψης και τεκμηρίωσης της

αιτιολογίας της IANAA. Οι περισσότερες από τις μελέτες και οι μετα-αναλύσεις που μελετήθηκαν δείχνουν να έχουν στιβαρές ενδείξεις και στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση του συγκεκριμένου σε κάθε περίπτωση βιοδείκτη για την πρόγνωση της IANAA. Όλες όμως ανεξαιρέτως στα συμπεράσματά τους αναφέρουν ότι χρειάζονται περισσότερες μελέτες ώστε να μπορούν τα συμπεράσματα να είναι αδιάσειστα και να χρησιμοποιούνται στην καθημέρα κλινική πράξη. Μέχρι τότε, κάποιοι από τους βιοδείκτες μπορούν να εκτιμώνται σε κάθε σχεδόν περιστατικό, μια που είναι φθηνοί και γρήγοροι, κάποιοι άλλοι έχουν χρησιμότητα σε συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών και κάποιοι άλλοι έχουν για την ώρα μάλλον μόνο ερευνητικό ενδιαφέρον, αλλά είναι και οι περισσότερο υποσχόμενοι ότι τελικά θα είναι οι πιο αποτελεσματικοί όσον αφορά την πρόγνωση αλλά και την ερμηνεία της αιτιολογίας της IANAA.

### **Λέξεις – Κλειδιά.**

Βιοδείκτες, προγνωστικοί δείκτες, Ιδιοπαθής Νευροαισθητήρια Αιφνίδια Απώλεια Ακοής

### **Abstract**

Introduction: Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss (ISSHL) is defined as a hearing loss of more than 30dB that occurs in at least 3 consecutive frequencies, within 3 days and despite necessary and proper diagnostic management no cause can be identified. ISSHL is a common otologic emergency, presenting as an acute hearing loss with an abrupt occurrence. The incidence is estimated to be approximately 10-30 cases per 100,000/person/year, but it is believed to be greater, since this is only the statistics for patients who sought treatment. A variety of causes have been proposed, including viral infections, vascular occlusion, immunological disorders, labyrinthine membrane rupture, blood disorders, metabolic conditions, and activation of cochlear nuclear factor kappa B, but each has its own weaknesses, and none of them can fully explain the underlying pathogenesis. Therefore, the real origins for ISSHL still remain controversial. A biomarker can be defined as a characteristic that is objectively measured and evaluated as an indication of normal biologic processes, pathogenic processes, or response to a therapeutic intervention.

Methods: A systematic search was conducted in PubMed and Google Scholar databases with combinations of the following keywords: “idiopathic sudden sensorineural hearing loss”, “sudden sensorineural deafness”, “sudden sensorineural hearing loss”, “clinical outcome”, “biomarker”, “prognosis”, “prognostic factor”. The articles’ inclusion period was from 2010 and search was limited to English language.

Results: A total of 539 papers were found with the MeSH terms used. A second more specific and narrow search identified 40 articles that were carefully reviewed. Their references were also reviewed for a further comprehensive search.

Discussion: Most of the biomarkers suggested in the literature are direct or indirect products, molecules and diagnostic tests that attempt to explain the potential underlying mechanisms of ISSHL. Such proposed biomarkers are: micro-RNAs, various inflammation markers of complete blood count, procalcitonin, calprotectin, prestin, various markers of oxidative stress, blood lipid markers, enzymes such as homocysteine, fibrinogen, folic acid and finally of increased value seems to be the role of certain Magnetic Resonance Imaging sequences and protocols.

Conclusions: Most of the studies and meta-analyses show robust evidence to support the use of these specific biomarkers for the prognosis of ISSHL. However, almost all of the papers in their conclusions state that more studies are needed to enable the findings to be consistent and to be used in daily clinical practice. Until then, some of the biomarkers (being cheap and fast) can be evaluated in almost every case of ISSHL, others seem to have their place in specific patient categories (patients with cardiovascular diseases or with profound hearing loss or deafness), and others, for the time being, can only be used in research protocols, the latter being the most promising that eventually will be the most effective in the prognosis but also in the interpretation of pathogenesis of ISSHL. Due to the incidence of the disease and the significant impact on the person with hearing loss, the identification of biomarkers and potentially modifiable risk factors for this condition should be a priority of the health system.

Keywords: Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss, biomarkers, prognostic factors

### **Ευχαριστίες**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου, τους δασκάλους μου και τους καθηγητές μου. Θα ήθελα να αφιερώσω την εργασία στη σύζυγό μου και στο γιο μου και να τους ευχαριστήσω για τη συμπαράσταση και την υπομονή τους.

## **Πίνακας Περιεχομένων**

1. Εισαγωγή
  - 1.1. Ιδιοπαθής Αιφνίδια Νευροαισθητήρια Απώλεια Ακοής: ορισμοί
  - 1.2. Επιδημιολογία
  - 1.3. Συμπτωματολογία
  - 1.4. Αιτιολογία
  - 1.5. Η έννοια του Βιοδείκτη (Biomarker)
2. Μεθοδολογία
3. Συζήτηση
  - 3.1. Τα μικρο-RNA
  - 3.2. Ο λόγος ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα
  - 3.3. Η προκαλσιτονίνη
  - 3.4. Η καλπροτεκτίνη
  - 3.5. Η πρεστίνη
  - 3.6. Δείκτες οξειδωτικού stress
  - 3.7. Λιπίδια, Αθηρογενετικός δείκτης
  - 3.8. Το Ινωδογόνο
  - 3.9. Η ομοκυστεΐνη και το φυλλικό οξύ
  - 3.10. Ο ρόλος της MRI
4. Συμπεράσματα
5. Βιβλιογραφία

## Πίνακας με Ακρόνυμα

Ελληνικό ακρόνυμο	Ελληνικός όρος	Αγγλικός όρος	Αγγλικό ακρόνυμο
ΙΑΝΑΑ	Ιδιοπαθής Αιφνίδια Νευροαισθητήρια Απώλεια Ακοής	Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss	ISSHL
	Πυρηνικός παράγοντας κΒ	Nuclear Factor κB	NFκB
	Ιός του έρπη ζωστήρα - ανεμοβλογιάς	Varicella Zoster Virus	VZV
	Μίκρο-RNA	microRNAs	miRNAs
	Αγγελιοφόρο RNA	messenger RNA	mRNA
	Φωσφατιδυλ-ινοσιτόλη 3 κινάση/πρωτεϊνική κινάση Β	Phosphatidyl inositol 3 kinase/Protein kinase B	PI3K/Akt
	Ενεργοποιημένη με μιτογόνο πρωτεϊνική κινάση	Mitogen-activated protein kinase	MAPK
	Ομόλογο φωσφατάσης και τενσίνης	Phosphatase and Tensin homolog	PTEN
		Brain-Derived Neurotrophic Factor	BDNF
	Νευροτροφίνη-3	Neurotrophin-3	NT-3
		Glial Cellline-Derived Neurotrophic Factor	GDNF
		Human T-Lymphotropic Virus Type 1	HTLV-1
	Λόγος ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα	Neutrophil-to-lymphocyte ratio	NLR
	Λόγος αιμοπεταλίων προς λεμφοκύτταρα	Platelet-to-Lymphocyte ratio	PLR
		Enzyme-linked Immunosorbent Assay	ELISA
	Δραστικές μορφές οξυγόνου	Reactive Oxygen Species	ROS
	Συνολική αντιοξειδωτική κατάσταση	Total Antioxidant Status	TAS
	Συνολική οξειδωτική κατάσταση	Total Oxidant Status	TOS
	Δείκτης οξειδωτικού στρες	Oxidative Stress Index	OSI
	Παραοξονάση	Paraoxonase	PON
	Πρωτεΐνη αντί-θερμικού σοκ 70	Anti-heat shock protein 70	anti-HSP70
	Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας	Low-Density Lipoprotein	LDL
	Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας	High-Density Lipoprotein	HDL
	Ολική χοληστερόλη	Total Cholesterol	TC
	Τριγλυκερίδια	Triglycerides	TG
	Δείκτης μάζας σώματος	Body Mass Index	BMI
	Αθηρογενετικός δείκτης	Atherogenic index	ATH index
	Απολιποπρωτεΐνη Α-I	Apolipoprotein A-I	apoA-I
	Απολιποπρωτεΐνη Β	Apolipoprotein B	apoB
	Απολιποπρωτεΐνη Ε	Apolipoprotein E	apoE
		Methylene Tetrahydrofolate Reductase	MTHFR
		Cystathionine-β-Synthase	CBS
	Απεικόνιση Μαγνητικού	Magnetic Resonance	MRI

	Συντονισμού	Imaging	
	Τρισδιάστατη Αποκατάσταση Αναστροφής με Καταστολή Σήματος Υγρών	Three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery MRI	3D-FLAIR
ENY	Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό	Cerebrospinal fluid	CSF
	Πολυμεταβλητή Ανάλυση της Διακύμανσης	Multivariate ANalysis Of VAriance	MANOVA
	Λόγος Σχετικών Πιθανοτήτων	Odds Ratio	OR



## **1. Εισαγωγή**

### **1.1 Ιδιοπαθής Νευροαισθητήρια Αιφνίδια Απώλεια Ακοής: ορισμοί**

Αιφνίδια Νευροαισθητήρια Απώλεια Ακοής ορίζεται ως η απώλεια ακοής, η οποία είναι στην προέλευσή της νευροαισθητήρια (και όχι βαρηκοΐα αγωγιμότητας ή μικτή), εξελίσσεται εντός 3 ημερών και αποτελείται από 30dB μείωση του ουδού ακοής σε τουλάχιστον 3 συνεχόμενες συχνότητες στο ακούγραμμα καθαρών τόνων.

Η Ιδιοπαθής Αιφνίδια Νευροαισθητήρια Απώλεια Ακοής (Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss - IANAA) αποτελεί τη Νευροαισθητήρια Αιφνίδια Απώλεια Ακοής κατά την οποία δεν είναι δυνατό να αναγνωριστεί κάποια αιτιολογία, παρά την διενέργεια του κατάλληλου και απαραίτητου διαγνωστικού ελέγχου (1).

Η μείωση του ουδού ακοής κατά 30dB για να τεκμηριωθεί η IANAA δεν είναι καθολικά αποδεκτή: υπάρχουν μελέτες που θεωρούν ότι και μια μείωση του ουδού και κατά 20dB είναι αρκετή για να τεκμηριωθεί IANAA (2, 3). Παρ'όλα αυτά έχει επικρατήσει ως ορισμός, αυτός της American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery, του “κανόνα των 3”: 3 συνεχόμενες συχνότητες, 30dB πτώση, μέσα σε 3 ημέρες (1).

Η εκτίμηση του αν η βαρηκοΐα είναι αιφνίδια ενέχει διαφορετικούς βαθμούς βεβαιότητας. Θεωρείται “πολύ σίγουρη” (very certain) μόνο αν ο ασθενής είχε μια πρόσφατη, πλήρη και τεκμηριωμένη αξιολόγηση της ακοής του. Αυτό είναι βέβαια κάτι σπάνιο, οπότε στηριζόμαστε στο ιστορικό και στη σύγκριση με το αντίθετο αντί στο ακούγραμμα, που θεωρείται ότι αντικατοπτρίζει την προϋπάρχουσα ακοή (3).

### **1.2 Επιδημιολογία**

Επιδημιολογικά, η επίπτωση της IANAA κυμαίνεται μεταξύ 5 και 30 περιπτώσεων, ανά 100000 πληθυσμού ετησίως (4). Μια μελέτη από τη Γερμανία ανέδειξε την επίπτωση πιο υψηλή: 160 περιπτώσεις, ανά 100000/έτος (5). Στις ΗΠΑ η επίπτωση είναι 27 νέες περιπτώσεις ανά 100000/έτος, γεγονός που αντανακλά σε 66000 άτομα ανά έτος (6), ενώ στην εθνική έρευνα της Ιαπωνίας ανέρχεται σε 60 νέες περιπτώσεις ανά 100000/έτος (7). Σε ένα ΩΡΛ τμήμα επειγόντων περιστατικών, αυτό μπορεί να αντιστοιχεί στο 2% ως 3% της προσέλευσης εξωτερικών ασθενών. Η διαφορά στην επίπτωση μπορεί να ερμηνευθεί από το γεγονός ότι στην στατιστική προσμετρούνται μόνο οι ασθενείς οι οποίοι τελικά αναζήτησαν βοήθεια και θεραπεία. Οποιαδήποτε ηλικιακή ομάδα μπορεί να επηρεαστεί, αλλά η μέγιστη επίπτωση βρίσκεται στην ηλικιακή ομάδα 43-53 ετών και βαίνει αυξανόμενη όσο αυξάνει η ηλικία (8). Θεωρείται ότι η

αναλογία ανδρών/γυναικών είναι ουσιαστικά ίση (9), αν και τα στοιχεία από την Ιαπωνία αναφέρουν μια 3:1 υπεροχή των γυναικών (7).

### **1.3 Συμπτωματολογία**

Ο ασθενής προσέρχεται αιτιώμενος ξαφνική απώλεια της ακοής του, η οποία στη συντριπτική πλειονότητα των περιπτώσεων είναι μονόπλευρη. Η αμφοτερόπλευρη προσβολή ανευρίσκεται σε λιγότερο από 5% των περιπτώσεων και συνήθως τότε η αιφνίδια βαρηκοΐα δεν είναι ιδιοπαθής, η διερεύνηση αποκαλύπτει τελικά κάποια υποκείμενη παθολογία (10). Η σοβαρότητα της απώλειας της ακοής με βάση το τονικό ακοόγραμμα μπορεί να είναι ηπίου, μετρίου, μεγάλου ή σοβαρού βαθμού, ενώ το σχήμα της ακοομετρικής καμπύλης ποικίλει και μπορεί να επηρεάσει τις υψηλές, χαμηλές ή και όλες τις συχνότητες. Εμβοές εμφανίζονται σε περίπου 80% των ασθενών και πολλές φορές είναι και το προεξάρχον σύμπτωμα και αυτό το οποίο κινητοποιεί τους ασθενείς για να αναζητήσουν βοήθεια. Πιγγκική συνδρομή συνοδεύει την απώλεια ακοής σε περίπου 30% των περιπτώσεων, υποδεικνύοντας μια σχετική περιφερειακή δυσλειτουργία και του Αιθουσαίου συστήματος (11). Έως και το 80% των ασθενών αναφέρουν ένα αίσθημα πληρότητας του ωτός. Άλλα κοινά συμπτώματα που αναφέρονται είναι ένα αίσθημα αιμωδίας ή και αναισθησίας στην περιοχή του ωτός (12).

### **1.4 Αιτιολογία**

Το κλειδί για την επιτυχή αντιμετώπιση μιας ασθένειας έγκειται στην κατανόηση της αιτιολογίας της παθογένεσής της. Αν και πολλές, μερικές φορές αντιφατικές, υποθέσεις σχετικά με την προέλευση της IANAA έχουν προταθεί, η ακριβής αιτία της εξακολουθεί να είναι ασαφής (13). Είναι πιθανό η κλινική διάγνωση της “αιφνίδιας βαρηκοΐας” που θέτει ο ιατρός να περιλαμβάνει ασθενείς με ποικιλία διαφορετικών υποκείμενων παθολογιών, οπότε είναι δύσκολο να διαπιστωθεί η ακριβής αιτιολογία και οι παράγοντες κινδύνου. Ίσως, η IANAA θα μπορούσε να περιγραφεί με μεγαλύτερη ακρίβεια ως κλινικό σύνδρομο, για το οποίο δεν υπάρχει ενιαία αναγνωρίσιμη αιτία για όλες τις περιπτώσεις (14).

Εξ ορισμού, ως ιδιοπαθής, η ακριβής αιτιολογία της IANAA είναι άγνωστη. Οι προτεινόμενες πιθανές αιτίες περιλαμβάνουν: α) ιογενή φλεγμονή, β) απόφραξη αγγείων, γ) διάσπαση μεμβρανών, δ) ανοσολογικά αίτια και ε) ενεργοποίηση του κοχλιακού πυρηνικού παράγοντα κΒ (Cochlear Nuclear Factor κΒ, NFκΒ). (3, 15) Οι θεωρίες βασίζονται κυρίως σε εργαστηριακά ευρήματα και μελέτες σε κροταφικά οστά. Ο Schuknecht από τους πρώτους περιέγραψε τα τρία πιθανότερα αίτια για την IANAA: αγγειακές βλάβες, θραύσεις μεμβρανών και ιογενή φλεγμονή του κοχλία. Από αυτά, θεώρησε ότι τα κλινικά και παθολογοανατομικά στοιχεία ήταν υπέρ της θεωρίας της φλεγμονής από ιό (16). Υπέρ της ιογενούς αιτιολογίας είναι το εύρημα ότι η μεγαλύτερη απώλεια νευρώνων παρατηρείται στην κορυφή σε σχέση με τη βάση του ελικοειδούς γαγγλίου, χωρίς και αντίστοιχη απώλεια των τριχωτών κυττάρων. Η ιογενής αιτιολογία προτάθηκε

ως πιο πιθανή, γιατί άλλες καταστάσεις που προκαλούν νευροαισθητήριο βαρηκοΐα (όπως για παράδειγμα περιγεννητική υποξία, οξύ ακουστικό τραύμα, πρεσβυακουσία, ωτοτοξικότητα) προκαλούν τις σοβαρότερες βλάβες στην περιοχή της βάσης του κοχλίου (3, 17). Η ιογενής αιτιολογία γενικά θεωρείται η πιο κοινή αιτία εμφάνισης IANAA, αν και μεγάλο μέρος των στοιχείων για αυτό δεν είναι πλήρως τεκμηριωμένο. Από τους ασθενείς με IANAA, μόνο ένα 28% αναφέρει μια ιογενή λοίμωξη του ανωτέρου αναπνευστικού εντός του μηνός πριν από την εμφάνιση της απώλειας της ακοής (18) και με την πιθανή εξαίρεση της παρωτίτιδας και των λοιμώξεων από τον ιό του έρπη ζωστήρα - ανεμοβλογιάς (Varicella Zoster Virus, VZV), η διάγνωση των ιογενών λοιμώξεων είναι αναξιόπιστη. Εργαστηριακή ένδειξη για ιογενή αιτιολογία προσφέρουν μελέτες που καταδεικνύουν αυξημένους ιικούς τίτλους στο αίμα ασθενών με IANAA, κλινική εικόνα που είναι σύμφωνη με ιική μόλυνση και μελέτες ορομετατροπής ιών (9, 19). Αυτό σημαίνει την εμφάνιση στο αίμα των ασθενών αντισωμάτων έναντι κάποιου συγκεκριμένου ιού και ανίχνευσή τους στο αντίστοιχο τεστ, το οποίο γίνεται θετικό. Αυτές οι μελέτες ανιχνεύουν συνήθως μείγμα ιών, που περιλαμβάνει τον ιό του απλού έρπη, του έρπη ζωστήρα- ανεμοβλογιάς, του κυτταρομεγαλοϊού, της γρίπης, της παραινφλουένζας, της παρωτίτιδας, της ιλαράς και αδενοϊών, αλλά αποτυγχάνουν να καταδείξουν κάποια σχέση μεταξύ του τίτλου των αντισωμάτων και της σοβαρότητας της απώλειας της ακοής ή της πιθανότητας πλήρους επανόδου της ακοής (complete recovery) (9). Βέβαια, για ορισμένους ιούς τα αποδεικτικά στοιχεία μιας αιτιολογικής σχέσης είναι πιο πειστικά: ο ιός της παρωτίτιδας έχει απομονωθεί από περίλεμφο ασθενών με IANAA (20) και ο ιός του έρπη ζωστήρα - ανεμοβλογιάς μπορεί να προκαλέσει αιφνίδια βαρηκοΐα, αν και θεωρείται μια ξεχωριστή κλινική οντότητα από την IANAA. Τα αποδεικτικά στοιχεία που σχετίζονται με τον ιό του έρπη ζωστήρα - ανεμοβλογιάς περιορίζονται σε μελέτες ορομετατροπής του ιού (9). Ξαφνική απώλεια ακοής που σχετίζεται με τον ιό Epstein-Barr είναι σπάνια αλλά έχει αναφερθεί (21). Γενικά, για μερικούς ιούς, υπάρχουν ισχυρά στοιχεία που δείχνουν ότι μπορεί να είναι μια περιστασιακή αιτία IANAA, όμως μια τεκμηριωμένη συσχέτιση προηγηθείσας ιογενούς λοίμωξης και IANAA δεν φαίνεται να μπορεί να τεκμηριωθεί (9).

Το εύρημα ότι πολλοί ασθενείς με IANAA φαίνεται να ωφελούνται από τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή και η ανεύρεση κυκλοφορούντων αντισωμάτων διασταυρούμενης αντίδρασης σε ασθενείς με IANAA υποδηλώνει ότι τουλάχιστον ένα υποσύνολο των περιπτώσεων IANAA μπορεί να είναι αυτοάνοσης αρχής (22). Η ανοσολογική υπόθεση βασίζεται στη θεωρία ότι τα κυκλοφορούντα αντισώματα αντιδρούν διασταυρούμενα με ενδογενή αντιγόνα ή ενεργοποιημένα T κύτταρα, προκαλώντας έτσι βλάβη στο έσω ους (23, 24). Η δημιουργία αυτών των αντισωμάτων μπορεί να προκληθεί από ιούς ή άλλα εξωγενή αντιγόνα. Διάφορα αντιγόνα του έσω ωτός έχουν προταθεί ως πιθανοί στόχοι για τα αντίστοιχα αυτοαντισώματα, όπως το κολλαγόνο τύπου 2, η Βήτα-ακτίνη, η Cochlin και η Beta-tectorin (25-27). Επιπλέον, γνωστές αυτοάνοσες παθήσεις

έχουν συσχετιστεί με IANAA, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Cogan (28), του συστηματικού ερυθματώδους λύκου (29), της κροταφικής αρτηρίτιδας και της οζώδους πολυαρθρίτιδας (9).

Πολλοί μελετητές είναι υπέρ της υπόθεσης ότι το υπόβαθρο της IANAA βρίσκεται σε κάποια μορφή αγγειακή βλάβη. Λόγω της απότομης εμφάνισης της IANAA και του γεγονότος ότι ο κοχλίας εξαρτάται από ένα μόνο αρτηριακό τελικό κλάδο της οπίσθιας εγκεφαλικής κυκλοφορίας, η θεωρία της αγγειακής απόφραξης θεωρήθηκε από ορισμένους ερευνητές ως ιδιαίτερα ελκυστική (9). Πιστεύεται ότι και διαταραχές της μικροκυκλοφορίας του κοχλία δύνανται να προκαλέσουν βλάβη στο έσω ους, ιδίως παθήσεις που μπορούν να προκαλέσουν αύξηση του ιξώδους του αίματος, μείωση των κυκλοφορούντων ερυθρών αιμοσφαιρίων και επακόλουθη υποξία (3). Είτε οξεία αγγειακή αιμορραγία, είτε απόφραξη από έμβολο, είτε αγγειακές παθήσεις, είτε αγγειόσπασμος, είτε αλλαγές στο ιξώδες του αίματος, το αποτέλεσμα θα είναι ισχαιμία ενός οργάνου (του κοχλία) το οποίο έχει αυξημένες ανάγκες θρεπτικών ουσιών για να διατηρήσει την λειτουργία του (30). Κατά της αγγειακής θεωρίας είναι το γεγονός της υψηλής συχνότητας της αυτόματης επανόδου της ακοής, η σημαντική επίπτωση της πάθησης στους νέους, η έλλειψη ιδιαιτέρως αυξημένης επίπτωσης στους διαβητικούς, το γεγονός ότι η απώλεια ακοής συχνά περιορίζεται σε λίγες μόνο συχνότητες και το γεγονός ότι οι περισσότεροι ασθενείς δεν έχουν ίλιγγο (9).

Η ενδοκοχλιακή ρήξη μεμβρανών έχει τεκμηριωθεί παθολογοανατομικά ότι προκαλεί ενδολεμφικό ύδρωπα και ο ίδιος μηχανισμός έχει προταθεί ότι μπορεί να είναι η αιτία της IANAA (31). Υπάρχουν μελέτες σε κροταφικά οστά που υποστηρίζουν (32) και άλλες που είναι κατά αυτής της θεωρίας (9, 33).

Μια άλλη υπόθεση είναι ότι η IANAA προκύπτει από την ενεργοποίηση του κοχλιακού NFκB από ενδογενή ή εξωγενή ερεθίσματα. Οι συγγραφείς επισημαίνουν πάντως ότι παρόλο που η υπόθεση αυτή είναι συνεπής με κλινικές και ιστοπαθολογικές παρατηρήσεις, δεν υπάρχει ακόμα άμεση και τεκμηριωμένη απόδειξη υποστήριξης της (3, 34).

### **1.5 Η έννοια του Βιοδείκτη (Biomarker)**

Ένας βιοδείκτης είναι μια βιολογική παρατήρηση που μπορεί να υποκαθιστά και να προβλέπει ιδανικά ένα κλινικό καταληκτικό σημείο (endpoint) ή ένα ενδιάμεσο μέτρο έκβασης (intermediate outcome). Η χρήση κλινικών βιολογικών δεικτών είναι ευκολότερη και λιγότερο δαπανηρή από την άμεση μέτρηση του καταληκτικού κλινικού σημείου και οι βιοδείκτες συνήθως μετρούνται για μικρότερο χρονικό διάστημα. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν για έλεγχο (screening), στη διάγνωση, στην κατηγοριοποίηση, τη σταδιοποίηση και στην παρακολούθηση ασθενειών. Επίσης χρησιμεύουν ως προγνωστικοί δείκτες, για την ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπευτικών

παρεμβάσεων, για την αναγνώριση ανεπιθύμητων ενεργειών, για την φαρμακοκινητική και για μελέτες δόσης-απόκρισης (dose-response studies).

Για να κατανοήσουμε την αξία ενός βιοδείκτη, είναι απαραίτητο να γνωρίζουμε την ακριβή παθοφυσιολογική σχέση μεταξύ του βιοδείκτη και του το σχετικού κλινικού καταληκτικού σημείου. Οι χρήσιμοι βιοδείκτες θα πρέπει να είναι μετρήσιμοι με μικρή ή καμία μεταβλητότητα, να έχουν υψηλή αναπαραγωγιμότητα και θα πρέπει να μεταβάλλονται άμεσα και αξιόπιστα ως απάντηση σε αλλαγές σε μια κατάσταση ή στην θεραπεία της (35).

Το 1998, στις ΗΠΑ, η Ομάδα Εργασίας του Εθνικού Ινστιτούτου για τις Ορολογίες των Βιοδεικτών (National Institutes of Health Biomarkers Definitions Working Group) όρισε το βιοδείκτη ως "ένα χαρακτηριστικό που μετράται αντικειμενικά και αξιολογείται ως ένας δείκτης φυσιολογικών βιολογικών διεργασιών, παθογόνων διεργασιών ή φαρμακολογικών αποκρίσεων σε θεραπευτική επέμβαση" (36). Το Διεθνές Πρόγραμμα για την Χημική Ασφάλεια, με επικεφαλής τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και σε συντονισμό με τα Ηνωμένα Έθνη και την Διεθνή Οργάνωση Εργασίας (International Labor Organization) έχει ορίσει το βιοδείκτη ως "κάθε ουσία, δομή, ή διαδικασία που μπορεί να μετρηθεί στο σώμα ή τα προϊόντα του και μπορεί να επηρεάσει ή να προβλέψει την εμφάνιση μιας έκβασης ή ασθένειας" (37). Ένας ακόμα ευρύτερος ορισμός λαμβάνει υπόψη όχι μόνο την εμφάνιση και την έκβαση της νόσου, αλλά και τις επιδράσεις της θεραπείας, των παρεμβάσεων και ακόμη και την ακούσια περιβαλλοντική έκθεση, όπως σε χημικά ή διατροφικά συστατικά. Στην έκθεσή τους για την εγκυρότητα των βιοδεικτών στην εκτίμηση του περιβαλλοντικού κινδύνου, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ανακοίνωσε ότι ένας πραγματικός ορισμός των βιοδεικτών περιλαμβάνει "σχεδόν οποιαδήποτε μέτρηση αντικατοπτρίζει μια αλληλεπίδραση μεταξύ ενός βιολογικού συστήματος και ενός δυνητικού κινδύνου, ο οποίος μπορεί να είναι χημικός, φυσικός, ή βιολογικός. Η μετρούμενη απόκριση μπορεί να είναι λειτουργική, φυσιολογική, βιοχημική στο κυτταρικό επίπεδο ή και μια μοριακή αλληλεπίδραση" (38).

Αν και ο όρος χρησιμοποιήθηκε πρώτη φορά στην δεκαετία του 1970, τα τελευταία 10 χρόνια έχουν αρχίσει και πληθαίνουν οι αναφορές στη βιβλιογραφία σχετικά με την έρευνα για τη χρήση τους. Η IANAA δεν θα μπορούσε να αποτελεί εξαίρεση, ιδίως λόγω του γεγονότος ότι δεν έχει γίνει κατανοητό το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο της πάθησης (39) και άρα και η παρακολούθηση και η θεραπευτική προσέγγιση. Η προσπάθεια ανακάλυψης και ταυτοποίησης βιοδεικτών της IANAA θεωρείται ότι μπορεί να προσφέρει πληροφορίες όχι μόνο για την πρόγνωση της πάθησης, αλλά διαμέσω αυτών μπορεί να οδηγήσει και σε πιο ενδεδειγμένη κατανόηση των υφιστάμενων μοριακών και κυτταρικών διαδικασιών που την προκαλούν.

## **2. Μεθοδολογία**

Διεξήχθη συστηματική βιβλιογραφική αναζήτηση στη βάση δεδομένων PubMed και Google Scholar από το 2010 ως το Σεπτέμβριο του 2019 με θέμα τους προγνωστικούς δείκτες και τους

βιοδείκτες στην IANAA. Επιλέχθηκε ως σημείο αναφοράς το 2010, γιατί το επιστημονικό ενδιαφέρον για τους βιοδείκτες εμφανίζεται στη βιβλιογραφία από το 2010 και μετά και μάλιστα τα μισά από τα άρθρα έχουν δημοσιευθεί από το 2014 και μετά (35).

Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: (((((((((idiopathic sudden sensorineural hearing loss) OR sudden sensorineural deafness) OR sudden sensorineural hearing loss) OR sudden deafness [MeSH Terms]) OR sudden deafness) OR sudden hearing loss [MeSH Terms]) OR sudden hearing loss))) AND (((((((((clinical outcome) OR biomarker) OR biomarker [MeSH Terms]) OR prognosis) OR prognosis [MeSH Terms]) OR prognostic factor) OR prognostic factor [MeSH Terms])). Η αναζήτηση απέδωσε 539 άρθρα στην Αγγλική γλώσσα τα οποία μετά από μελέτη των περιλήψεων τους, τα σχετικά με τους βιοδείκτες ανακτήθηκαν. Μια δεύτερη πιο συγκεκριμένη έρευνα στο PubMed με τις λέξεις κλειδιά: (((((((((idiopathic sudden sensorineural hearing loss) OR sudden sensorineural deafness) OR sudden sensorineural hearing loss) OR sudden deafness [MeSH Terms]) OR sudden deafness) OR sudden hearing loss [MeSH Terms]) OR sudden hearing loss))) AND biomarker απέδωσε 40 άρθρα στην Αγγλική γλώσσα τα οποία ελέγχθηκαν προσεκτικά. Επιπλέον, οι αναφορές αυτών των άρθρων εκτιμήθηκαν για περαιτέρω προσδιορισμό δυνητικά σχετικών δημοσιεύσεων.

### **3. Συζήτηση**

#### **3.1 Τα μικρο-RNA (microRNAs, miRNAs)**

Τα μικρο-RNAs (miRNAs) είναι μικρά μόρια RNA (αποτελούμενα από μονήρη έλικα 19-23 νουκλεοτιδίων), που δεν κωδικοποιούν κάποια πρωτεΐνη και έχουν θεμελιώδη σημασία και ρόλο στην έκφραση και ρύθμιση γονιδίων. Τα miRNAs ελέγχουν την πρωτεϊνική έκφραση στο μετα-μεταγραφικό επίπεδο, δηλαδή στο στάδιο της μετάφρασης του αγγελιοφόρου RNA (messenger RNA, mRNA). Τα μόρια αυτά προσδένονται στο mRNA-στόχο (target mRNA) και αναστέλλουν την πρωτεϊνική σύνθεση ή αποσταθεροποιούν το mRNA-στόχο και το οδηγούν σε αποδόμηση. Πιο συγκεκριμένα η πρόσδεση του miRNA λαμβάνει χώρα σε μια περιοχή των mRNA-στόχων που δεν κωδικοποιεί κάτι και ονομάζεται 3'-αμετάφραστη περιοχή (3'-UTR). Με αυτόν το μηχανισμό, μέσω της μετα-μεταγραφικής σίγησης των γονιδίων, τα miRNAs ρυθμίζουν την αυτο-ανανέωση και τη διαίρεση των κυττάρων και διαδραματίζουν σημαντικούς ρόλους σε φυσιολογικές κυτταρικές διαδικασίες, όπως ο πολλαπλασιασμός, η διαφοροποίηση, η μετανάστευση και η απόπτωση, καθώς και σε διάφορες νόσους (με χαρακτηριστικότερο παράδειγμα τον καρκίνο, τις καρδιαγγειακές και νευρολογικές εκφυλιστικές παθήσεις). Γενικά, τα miRNAs μπορούν να ρυθμίσουν τη γονιδιακή έκφραση είτε αναστέλλοντας τη μετάφραση, είτε προωθώντας την αποδόμηση συγκεκριμένων αγγελιοφόρων RNA. Παρά το γεγονός ότι ποσοστό μόνο 3% των γονιδίων του ανθρώπου κωδικοποιεί miRNAs, τα εν λόγω miRNAs ρυθμίζουν περίπου το 30% των γονιδίων που κωδικοποιούν άλλες πρωτεΐνες. Αυτό υποδεικνύει όχι μόνο τη σημασία τους σε

ποικίλα ρυθμιστικά μονοπάτια, αλλά και τη δυναμική τους όσον αφορά στο χειρισμό των λειτουργιών του κυττάρου. Επί του παρόντος, περισσότερα από 2500 miRNAs έχουν ανακαλυφθεί στον άνθρωπο (40).

Πρόσφατες μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα miRNAs διαδραματίζουν θεμελιώδη ρόλο στην ανάπτυξη του έσω ωτός (41). Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ρύθμιση που ασκούν miRNAs μόρια στην έκφραση γονιδίων στο έσω ους συμβάλλει στην εμφάνιση και ανάπτυξη της επίκτητης βαρηκοΐας (42). Διαταραχή ρύθμισης των μορίων miRNA έχει εμπλακεί και στη συγγενή και στην σχετιζόμενη με την ηλικία νευροαισθητήρια απώλεια ακοής (43). Οι Li et al θεωρούν ότι τα miRNAs hsa-miR-34a/548n/15a/143/23a/210/18b ρυθμίζουν γονίδια-στόχους, τα οποία μπορεί να έχουν σημαντική σημασία στην IANAA (με βάση ένα μικρό δείγμα με εννιά ασθενών) (44). Πειραματικές μελέτες που δεν είχαν επικεντρωθεί συγκεκριμένα σε ασθενείς με IANAA επιβεβαιώνουν έναν πιθανό ρόλο για τα miRNAs miR-34a, miR-210, miR18B, miR-23A και miR15a-5p στην παθογένεση της IANAA (40).

Το 2019, οι Nunez et al (45) σε μια προοπτική πολυκεντρική μελέτη κοόρτης συγκρίνανε τα προφίλ έκφρασης των κυκλοφορούντων miRNAs στο αίμα ασθενών με IANAA και ατόμων ομάδας ελέγχου (36 ασθενείς με IANAA και 12 υγιείς). Οκτώ miRNAs (hsa-miR-590-5p/-186-5p/-195-5p/-140-3p/-128-3p/-132-3p/-375-3p και -303-3p) είχαν στατιστικά σημαντικά διαφορετική (αυξημένη) έκφραση σε ασθενείς με IANAA. Τα περισσότερα από αυτά έχουν ήδη αναγνωριστεί ότι βρίσκονται σε αφθονία στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα και τα υποτιθέμενα αγγελιοφόρα RNA-στόχοι τους εμπλουτίστηκαν σε οδούς κυτταρικής σηματοδότησης, όπως η Φωσφατιδυλ-Ιννοσιτόλη 3 κινάση/πρωτεϊνική κινάση B (Phosphatidyl Inositol 3 Kinase/Protein Kinase B, PI3K/Akt) και ενεργοποιημένη με μιτογόνο πρωτεϊνική κινάση (Mitogen-Activated Protein Kinase, MAPK). Η μεταγωγή σήματος (signal transduction) ήταν η κύρια των βιολογικών διαδικασιών στις οποίες τα mRNA-στόχοι εντοπίστηκαν συχνότερα.

Στην ίδια μελέτη και όσον αφορά στη θεραπευτική αντιμετώπιση, η ανάλυση του ορού των ασθενών με IANAA που δεν αποκαταστάθηκε η ακοή τους ανέδειξε 21 στατιστικά σημαντικά διαφορετικά εκφρασμένα miRNAs σε σύγκριση με τους ασθενείς που αποκαταστάθηκε. Μεταξύ αυτών, τα miR-125a/-125b/-155/-122/-34a/-203a/-200c και let-7a τα οποία έχουν επίσης ταυτοποιηθεί στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (46). Τα πιθανά mRNA-στόχοι αυτών των miRNAs εμπλουτίζονται και αυτά κυρίως στις κυτταρικές οδούς σηματοδότησης PI3K/Akt, MAPK αλλά επιπλέον και στην οδό HTLV-1 (Human T-Lymphotropic Virus Type 1, HTLV-1), μια οδό φλεγμονής. Σύγκριση των ασθενών που επανήλθε η ακοή τους, αυτών που δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία και αυτών της ομάδας ελέγχου κατέδειξε την οδό HTLV-1 (και αυτή της ενδοκυττάρωσης), να είναι μεταξύ των κυρίαρχων οδών των γονιδίων στόχων.

Η ενδογενής οδός PI3K/Akt είναι ένας εγγενής προστατευτικός μηχανισμός του έσω ωτός που παίζει ενεργό ρόλο στη διατήρηση της βιωσιμότητας των τριχωτών κυττάρων καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους (47). Μείωση στη σηματοδότηση PI3K συσχετίστηκε με μείωση της επιβίωσης των τριχωτών κυττάρων (48). Διάφοροι ερευνητές έχουν αποδείξει ότι η ελάττωση ή η αναστολή της Akt συνδέεται με την βαρηκοΐα λόγω ωτοτοξικότητας και την απώλεια της ακοής που σχετίζεται με την ηλικία (49). Το PTEN (Phosphatase and Tensin homolog, ομόλογο φωσφατάσης και τενσίνης), ένας φυσικός αναστολέας της οδού PI3K/Akt περιορίζει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και ελέγχει τη ανάπτυξη των νευρώνων και τη συναπτική λειτουργία, όχι μόνο κατά την εμβρυϊκή και νεογνική περίοδο, αλλά και σε ολόκληρη την ενήλικη ζωή. Το PTEN είναι ένας άμεσος στόχος των miRNAs miR-128a, -155-5p/-494/-200c-3p/-382-5p/-106b-3p/-20a-3p και miR-30a-3p, και η σημαντική έκφρασή τους σε όλες τις κατηγορίες ασθενών με IANAA (και που θεραπεύτηκαν και που δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία) μπορεί να σημαίνει ότι η βλάβη στην IANAA συσχετίζεται με PTEN-μεσολαβούμενη αναστολή της συναπτικής λειτουργίας (50).

Κύριος στόχος του miR-132-3p είναι ο BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF). Η επιβίωση των νευρώνων του σπειροειδούς γαγγλίου εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τις νευροτροφίνες συμπεριλαμβανομένων του BDNF, της νευροτροφίνης-3 (Neurotrophin-3, NT-3) και του GDNF (Glial Celline-Derived Neurotrophic Factor, GDNF) που απελευθερώνονται από τα τριχωτά και τα στηρικτικά κύτταρα του κοχλίου. Τα miRNAs πιστεύεται ότι εμπλέκονται στον ακριβή συντονισμό (fine tuning) του BDNF, ιδίως κατά την ενήλικη ζωή (51).

Η φλεγμονώδης οδός τύπου HTLV-1 είναι η δεύτερη πιο σημαντική οδός στην οποία γονίδια-στόχοι εμπλουτίστηκαν στην ομάδα των ασθενών με IANAA, με και χωρίς θεραπεία. Ο εμπλουτισμός αυτής της οδού μειώθηκε στο 20% στην υποομάδα των ασθενών με IANAA που υποβλήθηκε σε θεραπεία. Η κλασική κλινική εικόνα της λοίμωξης από HTLV-1 είναι μια μυελοπάθεια που ονομάζεται HTLV-1 μυελοπάθεια ή τροπική σπαστική παραπάρεση και άτομα που έχουν μολυνθεί με αυτόν τον ιό εμφανίζουν και απώλεια ακοής (52).

Ένα ακόμη miRNA που βρέθηκε σημαντικά αυξημένο σε ασθενείς με IANAA, το miR-590-5 έχει κατηγοριοποιηθεί ως ένα “υπέρ των ιών” miRNA (pro-viral miRNA) καθώς διευκολύνει την παρατεταμένη αντιγραφή τους αποκλείοντας τους παράγοντες απόπτωσης. Έτσι, η αύξηση του miR-590-5p μπορεί να προσφέρει έμμεση υποστήριξη για την ιογενή υπόθεση της αιτιολογίας της IANAA (53).

Συμπερασματικά, οι συγγραφείς καταλήγουν ότι έχουν εντοπίσει αυξημένη έκφραση των miRNAs στους ασθενείς με IANAA και τα περισσότερα από τα στατιστικά σημαντικά τροποποιημένα miRNAs βρίσκονται σε αφθονία στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα. Οι mRNAs στόχοι τους εμπλουτίζονται στις οδούς σηματοδότησης που μπορεί να επηρεάσουν την επιβίωση των νευρικών κυττάρων του σπειροειδούς γαγγλίου (45). Χρειάζονται βέβαια περισσότερες μελέτες για να



βρεθούν τα ακριβή miRNAs που θα χρησιμοποιούνται ως απλοί βιοδείκτες πρόγνωσης της IANAA.

### **3.2 Ο λόγος ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα (Neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)**

Η χρόνια φλεγμονή έχει ενοχοποιηθεί ως μία από τις πιο πιθανές αιτίες της IANAA και τα τελευταία χρόνια έχουν δημοσιευτεί πολλές μελέτες που αξιολόγησαν τα αποτελέσματα διαφόρων παραμέτρων που είναι προϊόντα ή μεσολαβητές της διαδικασίας της φλεγμονής στο αίμα ασθενών με IANAA. Σύμφωνα με κάποιες από αυτές, μερικοί απλοί δείκτες φλεγμονής, όπως ο αριθμός των Λευκών αιμοσφαιρίων, αλλά και υποτύποι αυτών, όπως τα ουδετερόφιλα, τα λεμφοκύτταρα και τα μονοκύτταρα ήταν πολύ υψηλότερα στις ομάδες των ασθενών με IANAA σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου και η χρήση σύνθετων παραμέτρων, κυρίως των λόγου ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα (Neutrophil-to-Lymphocyte ratio, NLR) και των λόγου αιμοπεταλίων προς λεμφοκύτταρα (Platelet-to-Lymphocyte ratio, PLR), θα μπορούσε να σκιαγραφήσει το προφίλ της φλεγμονώδους αντίδρασης με πιο λεπτομερή τρόπο (54-56).

Αυτή η ανωτερότητα των σύνθετων παραμέτρων οφείλεται στη μεγαλύτερη σταθερότητά τους, μια που η μέτρηση μόνο μεμονωμένων παραγόντων φλεγμονής είναι πιο επιρρεπής στο να επηρεαστεί από διάφορες παθολογικές καταστάσεις, αλλά μπορεί να βρεθεί επηρεασμένη ακόμη και υπό φυσιολογικές συνθήκες (57). Επιπλέον, τα ουδετερόφιλα, τα λεμφοκύτταρα και τα μονοκύτταρα μπορεί να είναι αυξημένα, ενώ τα συνολικά λευκά αιμοσφαίρια να είναι φυσιολογικά και να εκτιμώνται ως φυσιολογικό εύρημα ή να μην εκτιμηθούν καθόλου κατά την συνήθη γενική αίματος. Από την άλλη πλευρά, ο NLR ή ο PLR υποδηλώνουν την αναλογία δυο διαφορετικών υποτύπων των λευκών αιμοσφαιρίων και η σχέση τους θεωρείται πιο σταθερή από την μέτρηση μεμονωμένων απλών φλεγμονωδών δεικτών. Ο NLR και ο PLR αντιπροσωπεύουν δυο συμπληρωματικές ανοσολογικές οδούς: τα ουδετερόφιλα αντιπροσωπεύουν τον ενεργό μη ειδικό φλεγμονώδη μεσολαβητή που πυροδοτεί την πρώτη γραμμή άμυνας, ενώ τα λεμφοκύτταρα αντιπροσωπεύουν το ρυθμιστικό ή προστατευτικό συστατικό της φλεγμονής (58). Ένα άλλο πλεονέκτημα της μέτρησης των σύνθετων παραμέτρων είναι ότι είναι εύκολα μετρήσιμοι, ευρέως διαθέσιμοι και μετρούνται και ως ρουτίνα χωρίς πρόσθετο κόστος. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι έχουν την ίδια διαγνωστική αξία όσο κάποιοι φλεγμονώδεις δείκτες υψηλού κόστους, όπως η IL-6, η IL-1a, η IL-8 και ο TNF-a (59).

Φαίνεται (55) ότι τόσο ο NLR, όσο και ο PLR είναι σημαντικά αυξημένοι στους ασθενείς με IANAA που δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία σε σύγκριση με αυτούς που η ακοή επανήλθε στο φυσιολογικό. Αλλά μετά από πολυμεταβλητή ανάλυση της διακύμανσης (multivariate analysis), μόνο ο NLR βρέθηκε να έχει ισχυρή συσχέτιση με το επίπεδο αποκατάστασης της ακοής και θεωρήθηκε ως ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για τη βελτίωση ή μη της ακοής (55). Το ίδιο φαίνεται και από μια άλλη μελέτη, η οποία έδειξε ότι τα επίπεδα του NLR, αντί των επιπέδων

PLR, ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετικά σε παιδιατρικό πληθυσμό με IANAA. Έτσι, οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι ο NLR φαίνεται να είναι ο πιο αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης και της εμφάνισης αλλά και της πρόγνωσης της IANAA (60). Στη μελέτη των Masuda et al, αναφέρθηκε ότι τα επίπεδα ουδετερόφιλων και φλεγμονωδών δεικτών ήταν υψηλότερα στους ασθενείς με IANAA από ότι στην ομάδα ελέγχου (61). Σε μια άλλη μελέτη, οι ασθενείς με IANAA ταξινομήθηκαν ανάλογα με τη σοβαρότητα της απώλειας ακοής ως ήπια (<40dB απώλεια για οποιαδήποτε συχνότητα), μέτρια (40-80dB) και σοβαρή (>80dB) και οι μέσες τιμές του NLR συγκρίθηκαν με υγιή άτομα. Οι μέσες τιμές του NLR βρέθηκαν να είναι σημαντικά υψηλότερες σε ασθενείς με σοβαρή IANAA σε σχέση με τα υγιή άτομα (62). Σε μια μελέτη όμως που μελέτησε τη σχέση του NLR, της καλπροτεκτίνης και της IANAA, ο NLR δε βρέθηκε στατιστικά σημαντικά διαφορετικός μεταξύ των τριών ομάδων ασθενών (ομάδες αναλόγως της βαρύτητας της βαρηκοΐας: ήπια <40dB, μεσαίου βαθμού 40-80dB, βαριά >80dB). Έτσι, οι συγγραφείς αυτοί προτείνουν ότι ο NLR δεν είναι επαρκής για να προσδιορίσει την βαρύτητα της IANAA (63).

Σε μια μετα-ανάλυση του 2018 (14), συνολικά 10 άρθρα με 15 αναδρομικές μελέτες “ασθενών-μαρτύρων” (case-control studies), στις οποίες συνολικά περιελήφθησαν 1029 ασθενείς με IANAA και 1020 υγιείς (ομάδα ελέγχου), επιλέχθηκαν για την εκτίμηση της σχέσης μεταξύ του NLR και εμφάνισης της IANAA. Η μετα-ανάλυση έδειξε ότι τα επίπεδα του NLR στην ομάδα των ασθενών με IANAA ήταν υψηλότερα από την ομάδα ελέγχου και τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα δεν έδειξαν να μεταβάλλονται κατά τις αναλύσεις των υποομάδων με βάση την περιοχή μελέτης και την αντιστοίχιση με βάση τη βαρύτητα της αρχικής βαρηκοΐας. Επιπρόσθετα, 9 δημοσιεύσεις με 12 αναδρομικές μελέτες κούρτης, διερεύνησαν τη σχέση NLR και IANAA όσον αφορά στην πρόγνωση (590 ασθενείς με πλήρη επάνοδο της ακοής (complete recovery) και 438 ασθενείς χωρίς βελτίωση). Τα συνδυασμένα δεδομένα έδειξαν ότι η τιμή του NLR ήταν πολύ υψηλότερη στους ασθενείς που δεν είχε επανέλθει η ακοή τους στο φυσιολογικό σε σχέση με τους ασθενείς με πλήρη επάνοδο της ακοής. Οι αναλύσεις των υποτύπων βασισμένες στην περιοχή μελέτης, το είδος του στεροειδούς που χορηγήθηκε, τον τρόπο χορήγησης, την περίοδο παρακολούθησης και τον ορισμό της "επανάδοσης της ακοής" υποστήριξε περαιτέρω αυτά τα αποτελέσματα. Οι συγγραφείς θεωρούν ότι αυτά τα ευρήματα κατέδειξαν ότι τα ουδετερόφιλα και τα λεμφοκύτταρα μπορεί να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της IANAA και ότι το επίπεδο του NLR μπορεί να είναι ένας πιθανός προγνωστικός παράγοντας για την ανάπτυξη IANAA. Ωστόσο, αυτή η διαπίστωση θα πρέπει να ερμηνεύεται ακόμη προσεκτικά λόγω της ύπαρξης ετερογένειας των μελετών, η οποία επηρεάζει τη συνδυασμένη επίδραση τους καθώς και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της μετα-ανάλυσης (64). Πάντως οι συγγραφείς τονίζουν ότι τα αποτελέσματα αυτής της μετα-ανάλυσης υποδηλώνουν ότι ο NLR μπορεί να είναι ένας χρήσιμος βιοδείκτης για τον προσδιορισμό και της εμφάνισης αλλά και της πρόγνωσης της IANAA.

### 3.3 Η προκαλσιτονίνη

Η προκαλσιτονίνη είναι ένα πρόδρομο πεπτίδιο της καλσιτονίνης που παράγεται από τα κύτταρα C του θυρεοειδούς αδένου και είναι η υπεύθυνη για την ομοιοστάση του ασβεστίου. Στα υγιή άτομα, τα επίπεδα της προκαλσιτονίνης στο αίμα είναι ουσιαστικά μη ανιχνεύσιμα, ενώ σε βακτηριακές λοιμώξεις οι τιμές ανευρίσκονται αυξημένες, ιδίως σε σηπτικούς ασθενείς. Η προκαλσιτονίνη είναι ένας από τους συχνά χρησιμοποιούμενους προ-φλεγμονώδεις βιοδείκτες στην τρέχουσα κλινική πράξη (65, 66). Υπάρχει μια μελέτη που διερεύνησε τη διαγνωστική και προγνωστική αξία των επιπέδων προκαλσιτονίνης σε ασθενείς με παράλυση Bell, μια πάθηση με επίσης ασαφή αιτιολογία, και στην οποία επίσης η φλεγμονή πιθανολογείται ότι παίζει σημαντικό ρόλο και ανέφερε σημαντικά υψηλότερα επίπεδα προκαλσιτονίνης στους ασθενείς αυτούς και επιπρόσθετα, τα υψηλότερα επίπεδα προκαλσιτονίνης συσχετίστηκαν με τη σοβαρότητα και την πρόγνωση της παράλυσης Bell (67).

Μια αντίστοιχη μελέτη προσπάθησε να αξιολογήσει τα επίπεδα της προκαλσιτονίνης και σε ασθενείς με IANAA με τα αποτελέσματα να δείχνουν ότι τα επίπεδα προκαλσιτονίνης ήταν σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς με IANAA. Επιπλέον, τα επίπεδα προκαλσιτονίνης ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε ασθενείς με απώλεια ακοής χαμηλών συχνοτήτων. Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι μια τιμή προκαλσιτονίνης μεγαλύτερη από 0,45 μg/L μπορεί να υποστηρίξει τη διάγνωση της IANAA με ευαισθησία 90% και ειδικότητα 56,2% και ότι το εύρημα αυτό μπορεί να υποστηρίξει την φλεγμονώδη αιτιολογία της IANAA (68).

### **3.4 Η καλπροτεκτίνη**

Η καλπροτεκτίνη (Calprotectin) είναι μια πρωτεΐνη που ανήκει στην οικογένεια των πρωτεϊνών S100 (διμερές σύμπλεγμα S100A8/A9 ή MRP8/14, αποτελούμενο από τις συνδεδεμένες με το ασβέστιο πρωτεΐνες S100A8 και S100A9) και υπάρχει σε μεγάλες ποσότητες στα ουδετερόφιλα λευκά αιμοσφαίρια, όπου αντιπροσωπεύει το 5% του συνόλου των πρωτεϊνών τους και το 60% των πρωτεϊνών του κυτταροπλάσματος τους. Μικρότερες ποσότητες καλπροτεκτίνης έχουν επίσης ανιχνευθεί σε μονοκύτταρα και ενεργοποιημένα μακροφάγα. Ως στοιχείο του εγγενούς/φυσικού ανοσοποιητικού συστήματος έχει βακτηριοστατικές ιδιότητες και λαμβάνει μέρος σε διάφορες διαδικασίες στο πλαίσιο φλεγμονών (69). Πιο συγκεκριμένα, η καλπροτεκτίνη απεκκρίνεται από τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα και ως εκ τούτου μπορεί να αποτελέσει ένδειξη φλεγμονής όταν ανιχνευθεί, για παράδειγμα στον ορό, το σάλιο, τα ούρα, το εγκεφαλονωτιαίο υγρό, καθώς και τα κόπρανα, όπου η μέτρησή της είναι μια ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος για την ανίχνευση και διάγνωση των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου (70).

Σε μια προοπτική εγκάρσια μελέτη κούρτης οι Kuzucu et al μελέτησαν την τιμή της καλπροτεκτίνης του ορού σε ασθενείς με IANAA (τρεις κατηγορίες, ανάλογα με το θεραπευτικό αποτέλεσμα: μη αποκατάσταση, μερική αποκατάσταση, πλήρης αποκατάσταση) σε σχέση με ομάδα ελέγχου. Τα επίπεδα καλπροτεκτίνης στον ορό βρέθηκαν υψηλότερα σε ασθενείς με

IANAA σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και υψηλότερα σε ασθενείς οι οποίοι προσήλθαν με βαριά (severe, >80dB PTA) IANAA. Επιπρόσθετα, η τιμή της καλπροτεκτίνης στον ορό βρέθηκε να είναι υψηλότερη στους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία σε σύγκριση με αυτούς στους οποίους υπήρξε αποκατάσταση της ακοής. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι η τιμή της καλπροτεκτίνης του ορού πληροφορεί τον ιατρό για τη σοβαρότητα της απώλειας ακοής και για την ανταπόκριση στη θεραπεία και έτσι φαίνεται να είναι σημαντικός προγνωστικός δείκτης για τον προσδιορισμό της απόκρισης στη θεραπεία της IANAA (63).

### 3.5 Η πρεστίνη

Όπως αναφέρθηκε η έλλειψη βιοδεικτών θεωρείται εμπόδιο για την πρόωπη διάγνωση και θεραπεία των διαταραχών του έσω ωτός. Πρόσφατη έρευνα έδειξε ότι η otolin-1 θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης στο αίμα για Αιθουσαίες παθήσεις (71). Από το εύρημα αυτό προέκυψε η ιδέα ότι και η πρεστίνη, η κινητική πρωτεΐνη των έξω τριχωτών κυττάρων του κοχλίου, θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως βιοδείκτης για αναγνώριση πιθανής βλάβης τους: πρώτον, η πρεστίνη εκφράζεται αποκλειστικά στη κυτταρική μεμβράνη των έξω τριχωτών κυττάρων, δεύτερον, μετά την εκφύλιση των έξω τριχωτών κυττάρων η πρεστίνη μπορεί να βρεθεί σε φαγοσωμάτια των στηρικτικών κυττάρων του κοχλίου που θα καταλήξει στην κυκλοφορία, τρίτον, το μέγεθος του μορίου της πρεστίνης είναι μόλις 80kDa, μέγεθος που είναι αρκετά μικρό για να διασχίσει το αίματο-λαβυρινθικό φραγμό και να εισέλθει στην κυκλοφορία και τέλος, λόγω της εξαιρετικής ευαισθησίας της μεθόδου ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay), οι ελάχιστες ποσότητες (ακόμη και πικογραμμάρια) πρεστίνης που κυκλοφορούν στο αίμα μπορούν να ανιχνευθούν (72). Η υπόθεση επαληθεύτηκε με επιτυχία σε μοντέλα πειραματόζωων με απώλεια της ακοής που προκλήθηκε από θόρυβο και ωτοτοξικότητα από σισπλατίνη (73, 74).

Αν και όπως αναφέρθηκε η ακριβής παθοφυσιολογία της IANAA παραμένει άγνωστη, η βλάβη των έξω τριχωτών κυττάρων θεωρείται ότι είναι ένα από τα σημαντικά γεγονότα που οδηγούν σε IANAA, ειδικά σε ασθενείς με απώλεια ακοής υψηλών συχνοτήτων (75). Μια πρόσφατη έρευνα μέτρησε την τιμή της πρεστίνης στο αίμα 14 ασθενών με IANAA και 28 υγιών, σταθμισμένων ως προς το φύλο και την ηλικία (76). Η πρεστίνη ανιχνεύθηκε στα δείγματα αίματος όλων των ασθενών και αυτών της ομάδας ελέγχου. Μεταξύ των ασθενών με IANAA, τα επίπεδα της πρεστίνης πριν από τη θεραπεία ήταν σημαντικά υψηλότερα από αυτά των ασθενών της ομάδας ελέγχου. Αυτό ερμηνεύεται από τους συγγραφείς σύμφωνα με την θεωρία του Parham, ότι η ανίχνευση πρεστίνης στον ορό φυσιολογικών ατόμων αποτελεί αποτέλεσμα της φυσιολογικής ομοιοστατικής λειτουργίας των έξω τριχωτών κυττάρων, ενώ αμέσως μετά από τη βλάβη τους η πρεστίνη του ορού θα αυξηθεί και θα φτάσει στις υψηλότερες τιμές της εντός 1 εβδομάδας (77). Παρόλο που ο μέσος όρος ήταν αυξημένος στην ομάδα ασθενών με IANAA, μόνο οι μισοί περίπου ασθενείς είχαν επίπεδα υψηλότερα από το μέσο όρο της τιμής των ασθενών της ομάδας

ελέγχου και υπήρχαν τιμές ασθενών που ήταν σε επικάλυψη με τον μέσο όρο της ομάδας ελέγχου. Οι συγγραφείς το απέδωσαν στην πιθανότητα η βλάβη στα έξω τριχωτά κύτταρα να μη συμβαίνει σε όλους τους ασθενείς με IANAA και δηλώνουν ότι η πρεστίνη μπορεί να λειτουργεί ως επικουρικός βιοδείκτης σε αυτούς τους ασθενείς. Όσον αφορά στη θεραπευτική παρέμβαση, στους ασθενείς που επανήλθε η ακοή μετά από θεραπεία τα επίπεδα της πρεστίνης ελαττώθηκαν, ενώ αυξήθηκαν σε όλους τους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία. Οι συγγραφείς δηλώνουν ότι οι αλλαγές στην συγκέντρωση της πρεστίνης στο πλάσμα μετά από θεραπεία είναι ενδεικτικές της ανταπόκρισης στη θεραπεία και υποθέτουν ότι όταν η θεραπεία είναι αποτελεσματική και οι παθογενετικοί παράγοντες της βλάβης των έξω τριχωτών κυττάρων παύουν να υπάρχουν, η συγκέντρωση της πρεστίνης αναμένεται να μειωθεί, ενώ αν η θεραπεία είναι αναποτελεσματική, η συγκέντρωση αναμένεται να αυξηθεί. Συμπερασματικά προτείνεται ότι η αλλαγή στην τιμή της πρεστίνης στο αίμα είναι ένας δυναμικός δείκτης όσον αφορά στην πρόγνωση και βοηθητικά όσον αφορά στη διάγνωση της IANAA (76).

Σε μια άλλη έρευνα του 2018 οι ερευνητές προσπάθησαν να ανιχνεύσουν την πιθανή ύπαρξη αυτοαντισωμάτων έναντι της πρεστίνης σε ασθενείς με IANAA και να προσδιορίσουν αν υπάρχει σχέση μεταξύ της παρουσίας αυτών των αυτοαντισωμάτων και ορισμένων κλινικών ιδιοτήτων της πάθησης, καθώς και τη χρησιμότητά τους ως πιθανό προγνωστικό παράγοντα. Η προσπάθεια έγινε στα πλαίσια διερεύνησης πιθανής συμμετοχής του αυτοάνοσου παράγοντα στην αιτιολογία της IANAA και επιλέχθηκε η πρεστίνη ως ένα πιθανό αντιγόνο στην IANAA, επειδή είναι μια εξειδικευμένη πρωτεΐνη του έσω ωτός και μπορεί να χρησιμεύσει ως στόχος για τα αυτοαντισώματα. Οροί από 63 ασθενείς με IANAA εξετάστηκαν για την ύπαρξη IgG αυτοαντισωμάτων έναντι της πρεστίνης. Το κύριο εύρημα ήταν ένα πολύ χαμηλό ποσοστό αυτοαντισωμάτων έναντι της πρεστίνης (3,17%) μεταξύ των ασθενών με IANAA. Το αποτέλεσμα αυτής της μελέτης δεν υποστηρίζει την παρουσία μιας ενεργού χυμικής ανοσολογικής αντίδρασης έναντι της πρεστίνης σε ασθενείς με IANAA (78).

### **3.6 Δείκτες οξειδωτικού stress**

Τα τελευταία χρόνια υπάρχουν έρευνες που έχουν επικεντρωθεί στη επίδραση της μείωσης της παροχής αίματος στον κοχλία. Η κοχλιακή μικροκυκλοφορία είναι ευαίσθητη σε αλλαγές της ταχύτητας ροής του αίματος και θεωρείται ότι ακόμη και μικρή μείωση της αιμάτωσης μπορεί να οδηγήσει σε άμεση δυσλειτουργία του οργάνου του Corti (79). Αυτή η δυσλειτουργία που επιδρά κυρίως στα ενδοθηλιακά κύτταρα προκαλεί την απελευθέρωση δραστικών μορφών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS). Θεωρείται ότι το ενδοθήλιο βρίσκεται σε αυξημένο κίνδυνο από βλάβες που προκαλούνται από ROS. Υψηλές ποσότητες ROS μπορεί να προκαλέσουν απόπτωση και ακόμη υψηλότερες τον αιφνίδιο θάνατο των ενδοθηλιακών κυττάρων (80). Το αποτέλεσμα που προκύπτει είναι οξειδωτικό στρες που μειώνει το κυτταρικό Μονοξείδιο του Αζώτου (Nitric

Oxide), αυξάνει την παραγωγή ιντερλευκινών και λευκοτριενίων και ενεργοποιεί τον Πυρηνικό Παράγοντα-κΒ (Nuclear Factor-κΒ, NF-κΒ). Έχει καταγραφεί η υπόθεση ότι η IANAA μπορεί να είναι το αποτέλεσμα μη φυσιολογικής ενεργοποίησης κυτταρικών οδών του στρες εντός του κοιλία λόγω παθολογικής ενεργοποίησης του NF-κΒ, η οποία προκαλεί οξειδωτικό στρες και παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών και άλλων σχετικών με το στρες πρωτεϊνών (18). Σε ποντικούς στους οποίους προκλήθηκε δυσλειτουργία του ενδοθηλίου λόγω αυξημένης παραγωγής Ανιόντος του Υπεροξειδίου (Superoxide Radical) και μείωσης της λειτουργίας της NO-συνθετάσης ανιχνεύθηκε απώλεια τριχωτών κυττάρων και πάχυνση του αγγειακού ενδοθηλίου κυρίως στη βασική έλικα του κοιλία καθώς και στένωση του αυλού της κοιλιακής αρτηρίας (81). Επίσης έχει αναφερθεί αυξημένη έκφραση των κυκλοφορούντων μορίων προσκόλλησης (adhesion molecules) σε ασθενείς με IANAA (82). Έτσι, η ύπαρξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας θεωρείται ότι έχει επιβεβαιωθεί από τις προηγούμενες έρευνες που υποστηρίζουν την αγγειακή συμβολή στην αιτιοπαθογένεια της IANAA (83). Επίσης, απόπτωση των έσω τριχωτών κυττάρων μπορεί να προκληθεί ως αποτέλεσμα έκθεσης σε ROS (ROS-mediated injury). Αυτή η υπόθεση αποδείχθηκε σε πρόσφατη μελέτη που ανέδειξε ύπαρξη ROS στην περίεμφο ασθενών με μεγάλο βαθμού νευροαισθητήρια απώλεια ακοής κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης για κοιλιακή εμφύτευση (84). Τα τριχωτά κύτταρα είναι γνωστό ότι είναι κύτταρα υψηλής κατανάλωσης ενέργειας και καταναλώνουν μεγάλη ποσότητα οξυγόνου. Πιστεύεται ότι η αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων στα μιτοχόνδρια είναι ο βασικός παράγοντας για αυτό (85). Η αυξημένη παραγωγή ROS είναι η κύρια απάντηση των μιτοχονδρίων κατά τη διάρκεια υποξίας. Οι ROS μπορεί να προκαλέσουν κυτταρικό θάνατο προκαλώντας βλάβη σε λιπίδια, πρωτεΐνες και DNA. Τα προϊόντα οξειδώσεως των πρωτεϊνών είναι πιο σταθερά από αυτά των λιπιδίων και μπορούν, ως εκ τούτου να είναι καλοί και αξιόπιστοι δείκτες του οξειδωτικού στρες (86). Το οξειδωτικό στρες φαίνεται να παίζει ρόλο στην απώλεια της ακοής που προκαλείται από θόρυβο, από ωτοτοξικά φάρμακα και φλεγμονώδεις νόσους. Έχει προταθεί ότι η παρουσία ριζών Ανιόντων Υπεροξειδίου στο έσω ους πειραματόζωων οδηγεί σε βλάβη του έσω ωτός (87) και υπάρχουν μελέτες που υπονοούν ότι οι ελεύθερες ρίζες που προέρχονται από το οξυγόνο παίζουν ένα σημαντικό ρόλο σε διάφορα μοντέλα πειραματικά προκαλούμενης βλάβης της αιμάτωσης του κοιλία. Μετά από ενστάλαξη ROS στον κοιλία ινδικών χοιριδίων, το αποτέλεσμα ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη μετάθεση του ουδού των Σύνθετων Δυναμικών Ενέργειας (Compound Action Potential) υψηλής συχνότητας στα 10 και στα 120 λεπτά μετά την έγχυση (88). Ομοίως σε μια άλλη μελέτη εκτιμήθηκε η βλάβη των τριχωτών κυττάρων και ο ουδός των Ακουστικών Προκλητών Δυναμικών στο επίπεδο των Κάτω Διδυμίων μετά από έγχυση paraquat στη στρογγύλη θυρίδα, μειώνοντας έτσι το μοριακό οξυγόνο και δημιουργώντας υπεροξείδιο. Οι ουδοί αυξήθηκαν με δοσοεξαρτώμενο τρόπο και υπήρξε μια μικρή ανάκαμψη τους μόνο μετά την 22η ημέρα (89).

Η διαπίστωση αυτών των βλαβών από ROS οδήγησε και σε προσπάθειες συσχέτισης του οξειδωτικού στρες και της IANAA. Σε μια προοπτική μελέτη παρακολουθήθηκαν οι συγκεντρώσεις των ROS και της Συνολικής Αντιοξειδωτικής Κατάστασης (Total Antioxidant Status, TAS) στον ορό 39 ασθενών με IANAA. Τα επίπεδα ROS ήταν σημαντικά αυξημένα σε σύγκριση με τους υγιείς υποδηλώνοντας ότι η αγγειακή δυσλειτουργία μπορεί να εμπλέκεται στην παθογένεση της IANAA. Τα επίπεδα TAS ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων (90).

Σε μια άλλη μελέτη μετρήθηκε προοπτικά η παραοξονάση (paraoxonase, PON) και η πρωτεΐνη αντί-θερμικού σοκ 70 (anti-heat shock protein 70, anti-HSP 70) (91). Η PON είναι ένα αντιοξειδωτικό ένζυμο που έχει αποδειχθεί ότι παίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό των λιπιδίων και αποτρέπει τη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (Low-Density Lipoprotein, LDL) από το να αποκτήσει ορισμένα παθολογικά χαρακτηριστικά που σχετίζονται με την αθηροσκληρωτική διαδικασία. Οι μελέτες δείχνουν ότι η PON μειώνει τον κίνδυνο της στεφανιαίας νόσου εμποδίζοντας την οξείδωση της χαμηλής και υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (High-Density Lipoprotein, HDL) που εμπλέκονται στην έναρξη και την εξέλιξη των αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων (92).

Σε μελέτες σε πειραματόζωα έχει βρεθεί ότι ο κοιλίας εκκρίνει HSP 70 μετά από ωτοτοξική διέγερση (93) και έχει διαπιστωθεί ότι οι ασθενείς με IANAA παράγαν αντισώματα κατά του HSP 70 (94), τα οποία σε μια έρευνα έχουν ανιχνευθεί σε 27 από τους 30 ασθενείς (90%) με IANAA (95).

Η έρευνα έδειξε ότι τα επίπεδα της PON των ασθενών που επανήλθε η ακοή τους μετά από αγωγή αυξήθηκαν, ενώ τα επίπεδα της anti-HSP 70 του ορού των ίδιων θεραπευμένων ασθενών μειώθηκαν. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι μια αύξηση των επιπέδων της PON του ορού μετά τη θεραπεία υποδεικνύουν μια καλή πρόγνωση και ότι η πρόγνωση μπορεί να είναι καλύτερη σε ασθενείς με υψηλότερα anti-HSP 70 επίπεδα ορού προ της αγωγής συγκριτικά με εκείνα μετά από θεραπεία και επομένως, τα επίπεδα anti-HSP 70 και PON στον ορό μπορεί να αντιπροσωπεύουν νέους προγνωστικούς δείκτες για ασθενείς με IANAA (91).

Μια άλλη πρόσφατη έρευνα (83) εστιάστηκε στην εκτίμηση της οξειδωτικής κατάστασης μετρώντας ένα ευρύ φάσμα παραμέτρων ενδεικτικών της υπεροξείδωσης των λιπιδίων (με δείκτη μέτρησης την τιμή της PON) και της υπεροξείδωσης των πρωτεϊνών (μετρώντας την αναλογία θειόλης/δισουλφιδίων, thiol/disulphide) και υπολογίζοντας μεταβολές στις τιμές της Συνολικής Αντιοξειδωτικής Κατάστασης (Total Antioxidant Status, TAS), της Συνολικής Οξειδωτικής Κατάστασης (Total Oxidant Status, TOS) και τον Δείκτη Οξειδωτικού Στρες (Oxidative Stress Index, OSI) που υπολογίζεται ως ο λόγος TOS/TAS. Γενικά, το οξειδωτικό στρες αποδίδει μια σειρά προϊόντων, παρά ένα μεμονωμένο. Γι' αυτό στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκαν διάφοροι δείκτες που αντανακλούν την συνολική οξειδωτική ή αντιοξειδωτική κατάσταση. Ως εκ τούτου, η

TAS και η TOS χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό της ολικής οξειδωτικής/αντιοξειδωτικής κατάστασης των δειγμάτων ορού.

Οι πρωτεΐνες είναι μεταξύ των κύριων στόχων της ROS οξείδωσης που προκαλεί ειδικές χημικές οξειδωτικές τροποποιήσεις. Οι θειόλες υφίστανται αντίδραση οξείδωσης από οξειδωτικές ουσίες και σχηματίζουν δεσμούς δισουλφιδίου. Οι δεσμοί αυτοί μπορούν και πάλι να μετατραπούν σε απλές θειόλες στα πλαίσια της οξειδωτικής ομοιόστασης (δυναμική διατήρηση ομοιόστασης θειολών-δισουλφιδίων). Τα επίπεδα δισουλφιδίων στο πλάσμα είναι υψηλότερα σε ασθενείς με εκφυλιστικά νοσήματα όπως το κάπνισμα, ο διαβήτης, η παχυσαρκία και η πνευμονία και χαμηλότερα σε ασθενείς με νεοπλασματικές ασθένειες, όπως το πολλαπλό μυέλωμα, ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης, ο καρκίνος παχέος εντέρου και ο καρκίνος του νεφρού (96).

Οι δείκτες αυτοί μετρήθηκαν στο δείγμα αίματος 50 ασθενών με AINAA και συγκρίθηκαν με 50 υγιή άτομα (ομάδα ελέγχου). Τα αποτελέσματα αναλύθηκαν και σε σχέση με τη σοβαρότητα της απώλειας ακοής και την ανταπόκριση στη θεραπεία. Τα αποτελέσματά έδειξαν ότι τα επίπεδα του TAS ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών και της ομάδας ελέγχου, η τιμή της TOS και ο OSI ήταν σημαντικά υψηλότεροι, ενώ τα επίπεδα δισουλφιδίων ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε δείγματα ορού ασθενών με IANAA σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Ωστόσο, η περαιτέρω ανάλυση ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου έδειξε ότι δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές. Η ανάλυση Λογιστικής Παλινδρόμησης κατέδειξε ένα 2.01 μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη του IANAA σε ασθενείς των οποίων οι τιμές των δισουλφιδίων του ορού είναι χαμηλές και 1,13 μεγαλύτερο κίνδυνο αν οι τιμές του TOS είναι αυξημένες. Στη μελέτη διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα δισουλφιδίων στο πλάσμα ήταν χαμηλότερα στους ασθενείς με IANAA με παρόμοιο τρόπο με τις νεοπλασματικές ασθένειες. Αυτό ίσως οφείλεται στη μειωμένη ικανότητα αποτοξίνωσης των πρωτεϊνών από τα υπεροξειδία. Σύμφωνα με τους ερευνητές τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι οι ασθενείς με IANAA ανέπτυξαν μεγαλύτερη οξειδωτική βλάβη και ως αποτέλεσμα αναδείχθηκαν οι βλαβερές επιδράσεις των αυξημένων ποσοτήτων ελεύθερων ριζών ως απάντηση σε αγγειακές παθολογίες. Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι το οξειδωτικό στρες, η χρόνια φλεγμονή και η IANAA φαίνεται να συνδέονται στενά με κοινούς μηχανισμούς υπεροξειδωσίας των πρωτεϊνών και ότι η διαταραχή της ομοιόστασης θειολών-δισουλφιδίων μπορεί να είναι ένας ταχύς δείκτης πρόγνωσης ανάπτυξης IANAA. Προτείνεται ότι αυτές οι τιμές μπορούν να χρησιμεύσουν ως χρήσιμο εργαλείο πρόβλεψης της αξιολόγησης του κινδύνου ανάπτυξης IANAA (83).

### **3.7 Λιπίδια, Αθηρογενετικός δείκτης**

Η επίδραση της υπερλιπιδαιμίας στη λειτουργία της ακοής σχετίζεται με τα αποτελέσματα που ασκεί στην κυκλοφορία του αίματος στο έσω ους. Όπως αναφέρθηκε, ο κοχλίας είναι ένα πολύ ενεργό μεταβολικά όργανο που εξαρτάται από μια σταθερή παροχή θρεπτικών ουσιών και



οξυγόνου από τα αγγεία του, με σκοπό τη διατήρηση της ομοιόστασης (97), ενώ την ίδια στιγμή αρδεύεται από τελικά αγγεία και επιπλέον δεν μπορεί να σχηματίσει παράπλευρη κυκλοφορία, η οποία θα μπορούσε ίσως να αποκαταστήσει την αιματική ροή μετά από μικροαγγειακές διαταραχές. Επομένως, έχει υψηλή ευαισθησία ακόμη και σε μικρές μειώσεις στην ροή του αίματος, που συνεπάγονται ισχαιμία του ιστού και υποξία (98). Επιπλέον, η κοχλιακή ροή αίματος εξαρτάται από την αρτηριακή πίεση και την εγκεφαλική κυκλοφορία (99). Αυτά τα χαρακτηριστικά αυξάνουν τον κίνδυνο και λειτουργικών βλαβών αλλά και αθηροσκληρωτικών αλλαγών της μικροκυκλοφορίας. Θεωρείται ότι ακόμη και μια μικρή επιδείνωση της αρτηριακής παροχής μπορεί να οδηγήσει σε ισχαιμική βλάβη του κοχλία. Ιστολογικές αλλαγές στον κοχλία (στην αγγειώδη ταινία και το όργανο του Corti) σε ινδικά χοιρίδια έχουν παρατηρηθεί μετά από 3 μήνες υπερλιπιδαιμικής διαίτας (100).

Η αρνητική επίδραση της υπερλιπιδαιμίας στη μικροκυκλοφορία έγκειται στο γεγονός ότι επηρεάζει τις ρεολογικές ιδιότητες του αίματος, τη σύνθεση των λιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης, τις αλληλεπιδράσεις πρωτεϊνών-λιπιδίων στην κυτταρική μεμβράνη και τη δραστηριότητα των ενζύμων που δεσμεύονται από τη μεμβράνη. Επιπλέον, με την αύξηση των λιπιδίων του αίματος, τα τελευταία μπορούν να προσκολληθούν στην επιφάνεια των ερυθρών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων, γεγονός που μειώνει την ικανότητα μεταφοράς του οξυγόνου από τα ερυθροκύτταρα και ενισχύει την συγκόλληση μεταξύ των κυττάρων. Η αυξημένη χοληστερόλη επηρεάζει επίσης την μορφή των αιμοσφαιρίων και την ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου. Τέτοιες αλλαγές καθιστούν δυσκολότερη την κυκλοφορία του ερυθροκυττάρου μέσω της μικροκυκλοφορίας και ως εκ τούτου, οι ιστοί του έσω ωτός με υψηλές μεταβολικές απαιτήσεις ενδέχεται να εμφανίζουν αλλοιωμένη μεταβολική δραστηριότητα λόγω μειωμένης διαθεσιμότητας οξυγόνου (101).

Σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων, 324 ασθενείς με IANAA συγκρίθηκαν ως προς το λιπιδαιμικό τους προφίλ με 972 άτομα με φυσιολογική ακοή. Εκτιμήθηκαν το επίπεδο της Ολικής Χοληστερόλης (Total Cholesterol, TC), η Λιποπρωτεΐνη Υψηλής Πυκνότητας (High-Density Lipoprotein, HDL), η Λιποπρωτεΐνη Χαμηλής Πυκνότητας (Low-Density Lipoprotein, LDL), τα Τριγλυκερίδια (Triglycerides, TG) και ο Δείκτης Μάζας Σώματος (Body Mass Index, BMI). Για τη διερεύνηση της συσχέτισης διενεργήθηκε πολυμεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση. Το μέσο σωματικό βάρος, το BMI, η Ολική Χοληστερόλη και τα Τριγλυκερίδια ήταν σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με IANAA. Ωστόσο, οι τιμές της LDL δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων. Οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα Χοληστερόλης και Τριγλυκεριδίων είχαν 2,20 και 1,50 φορές αντίστοιχα περισσότερες πιθανότητες ανάπτυξης IANAA, ενώ τα άτομα με BMI βαθμού III είχαν 1,59 φορές περισσότερες πιθανότητες ανάπτυξης IANAA. Ο BMI βρέθηκε να είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου και για την έκβαση της θεραπείας, καθώς σε ασθενείς με BMI >27,5 ήταν λιγότερο πιθανό να επανέλθει πλήρως η ακοή σε σχέση με όσους έχουν BMI <27,5. Οι

συγγραφείς συμπεραίνουν ότι τα αυξημένα επίπεδα TC και TG και ο αυξημένος BMI σχετίζονται σημαντικά με την ανάπτυξη IANAA και την πρόγνωση της, υποδηλώνοντας και ότι η αγγειακή βλάβη μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της IANAA (102).

Ωστόσο, πολλές μελέτες που προσπάθησαν να συσχετίσουν IANAA και το προφίλ των λιπιδίων είναι μη πειστικές, με συχνά αντιφατικά αποτελέσματα (103-106). Αυτό γίνεται προσπάθεια να ερμηνευθεί σε μια μελέτη του 2019 (107), η οποία θεωρεί ότι η μέτρηση των συμβατικών δεικτών λιπιδίων (όπως η TC, HDL, LDL, TG) έχει μικρότερη αξία σε σχέση με τη μέτρηση του αθηρογενετικού δείκτη (Atherogenic Index, ATH index). Οι ερευνητές διεξήγαγαν μια μελέτη ασθενή-μάρτυρα με 27 ασθενείς με IANAA και 24 υγιείς μάρτυρες, στους οποίους μετρήθηκαν τα επίπεδα αίματος της Ολικής Χοληστερόλης, των Τριγλυκεριδίων, της Λιποπρωτεΐνης Υψηλής Πυκνότητας, της Απολιποπρωτεΐνης A-I (Apolipoprotein A-I, apoA-I), της Απολιποπρωτεΐνης B (Apolipoprotein B, apoB) και της Απολιποπρωτεΐνης E (Apolipoprotein E, apoE). Ο Αθηρογενετικός δείκτης υπολογίζεται με βάση την εξίσωση:  $ATH\ index = ((TC - HDL-C) * apoB) / (HDL-C * apoA-I)$  (108). Το αθηρογενετικό λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών με IANAA εκτιμήθηκε από τη μεταβολή στα επίπεδα apoA-I και apoB και από την αύξηση του λόγου apoB/apoA-I, και του ATH index. Μία μόνο άλλη μελέτη έχει εκτιμήσει το προφίλ των απολιποπρωτεϊνών σε ασθενείς με IANAA που δείχνει αυξημένο επίπεδο της apoB (109). Ο λόγος apoB/apoA-I (apoB/apoA-I Ratio) θεωρείται ευαίσθητος δείκτης αθηρογενετικού κινδύνου ακόμη και στα άτομα με νορμολιπιδαιμία (110).

Στη μελέτη αυτή (107), οι περισσότεροι ασθενείς με IANAA δεν βρέθηκε να έχουν υπερλιπιδαιμία. Την ίδια όμως στιγμή, οι ασθενείς με IANAA παρουσίασαν υψηλότερες τιμές του λόγου apoB/apoA-I και του ATH index σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, γεγονός που υποδεικνύει μια ανισορροπία μεταξύ των αθηρογόνων και αντι-αθηρογόνων λιποπρωτεϊνών στο αίμα. Τα άτομα με δυσμενείς τιμές του ATH index είχαν περισσότερο από 4 φορές υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης IANAA. Η διατήρηση της βέλτιστης ισορροπίας LDL και HDL, που πραγματοποιούν τη μεταφορά της χοληστερόλης στους περιφερειακούς ιστούς είναι σημαντική για την πρόληψη της αθηροσκλήρωσης. Με την υπερχή της LDL, αρχίζει η συσσώρευση της εντός του εσωτερικού τοιχώματος του αγγείου, η οποία οδηγεί σε τοπική οξειδωτική τροποποίηση της. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν φυσιολογικές τιμές λιπιδαιμικών δεικτών αλλά υψηλότερες τιμές αθηρογενετικών δεικτών σε ασθενείς με IANAA και υποδεικνύουν τη πιθανότητα μιας επίδρασης του λιπιδαιμικού προφίλ αθηρογένεσης στο ρίσκο εμφάνισης IANAA. Επιπλέον, οι συγγραφείς θεωρούν ότι τα δεδομένα τους θα μπορούσαν να εξηγήσουν το αντιφατικά αποτελέσματα όσον αφορά στη συσχέτιση μεταξύ υπερλιπιδαιμίας και προβλημάτων ακοής. Η έλλειψη σχέσης μεταξύ των επιπέδων των λιπιδίων στο αίμα και της IANAA που αναφέρεται σε διάφορες μελέτες μπορεί να οφείλεται στο ότι αξιολογήθηκε το λιπιδαιμικό προφίλ με συμβατικούς δείκτες λιπιδίων χωρίς μια πιο λεπτομερή αξιολόγηση της αθηρογένεσης, ενώ τα

αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν υψηλή ευαισθησία των αγγείων του έσω ωτός ακόμη και σε φαινομενικά ασήμαντες αλλαγές στο προφίλ των λιπιδίων. Αυτό το χαρακτηριστικό συμφωνεί με την άποψη ότι η αθηροσκλήρωση στα αγγεία του έσω ωτός προηγείται της αθηροσκλήρωσης σε άλλα αγγεία (111). Η ανάλυση παλινδρόμησης έδειξε ότι μεταξύ των τριών υπολογισθέντων δεικτών, μόνο οι υψηλότερες τιμές του ATH index βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά συσχετισμένες με τον κίνδυνο IANAA. Ο ATH index είναι σύνθετος δείκτης του μεταβολισμού των λιπιδίων και υπολογίζεται με τη χρήση τιμών τόσο των λιπιδίων όσο και των απολιποπρωτεϊνών και επομένως επιτρέπει μια πιο ολοκληρωμένη αξιολόγηση του λιπιδαιμικού προφίλ. Οι συγγραφείς θεωρούν ότι ο προσδιορισμός του ATH index σε ασθενείς με IANAA θα μπορούσε να επιτρέψει και την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η IANAA που συσχετίζεται με την υπερλιπιδαιμία είναι θεραπεύσιμη με έγκαιρες και αποτελεσματικές θεραπείες (112, 113). Συμπερασματικά, ο ATH index είναι ένας δείκτης που συσχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης IANAA και επιτρέπει τον εντοπισμό ανωμαλιών στο μεταβολισμό των λιπιδίων κατά τη διάρκεια των αρχικών σταδίων όταν οι συμβατικοί λιπιδαιμικοί δείκτες παραμένουν φυσιολογικοί. Οι τιμές του ATH index μπορεί να είναι χρήσιμες για τη συνολική αξιολόγηση του αθηρογενετικού λιπιδαιμικού προφίλ του ασθενούς με IANAA και την επιλογή κατάλληλων θεραπειών (107).

### **3.8 Το Ινωδογόνο**

Λόγω του γεγονότος ότι το αυξημένο ινωδογόνο του πλάσματος παίζει σημαντικό ρόλο στις καρδιαγγειακές παθήσεις, είναι πιθανό αυτή η πρωτεΐνη του πλάσματος να εμπλέκεται επίσης στην παθογένεση της IANAA αγγειακής προέλευσης (114). Το ινωδογόνο (fibrinogen) ή παράγοντας I της πήξης είναι ένα πολυπεπίδιο υψηλού μοριακού βάρους, το οποίο συντίθεται στο ήπαρ και ταυτόχρονα ανήκει στις πρωτεΐνες οξείας φάσης. Αποτελεί ένα βιοδείκτη φλεγμονής (115) που χαρακτηρίζει άτομα με αυξημένο κίνδυνο φλεγμονής και καρδιαγγειακής νόσου και ταυτόχρονα είναι και βασικός παράγοντας του μηχανισμού πήξης. Ένα αυξημένο επίπεδο ινωδογόνου οδηγεί σε αύξηση του ιξώδους του αίματος, ενώ ελαττώνει την ακεραιότητα του ενδοθηλίου με αποτέλεσμα αγγειακή δυσλειτουργία (116). Όταν συμβεί στο έσω ους, ο παραπάνω μηχανισμός θεωρείται ότι μπορεί να προκαλέσει IANAA αγγειακής προέλευσης και επειδή η IANAA είναι μια οξεία κατάσταση, η αιτία είναι πιο πιθανό να είναι μια οξεία αγγειακή βλάβη απ'ότι μια χρόνια φλεγμονή. Μάλιστα συγγραφείς προτείνουν ότι ο ίδιος βασικός μηχανισμός που ισχύει για τη στεφανιαία, ισχύει και για την κοχλιακή αρτηρία (117).

Μερικές μελέτες έχουν δείξει ότι η υπερπηκτικότητα προκαλεί IANAA (118, 119). Έχουν υπάρξει αναφορές ότι ασθενείς με IANAA έχουν αυξημένη τιμή ινωδογόνου σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, και ότι το ινωδογόνο θα μπορούσε να λειτουργήσει ως παράγοντας κινδύνου και ως προγνωστικός παράγοντας (120). Υπάρχουν ακόμη ενδείξεις ότι τα αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου οδηγούν σε μειωμένη ροή αίματος στο κοχλία ινδικών χοιριδίων *in vivo* (121), ωστόσο, η σχέση

μεταξύ των δεικτών αίματος της ινωδόλυσης ή της πήξης και της σοβαρότητας ή της πρόγνωσης της IANAA παραμένει ασαφής. Τη σχέση αυτή διερεύνησε μια μετα-ανάλυση στην οποία επιλέχθηκαν τελικά δεκαεννέα άρθρα (122). Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι δεν υπήρχε διαφορά στην τιμή του ινωδογόνου μεταξύ των ασθενών με IANAA και της ομάδας ελέγχου. Όσον αφορά στη θεραπεία όμως, το επίπεδο του ινωδογόνου της ομάδας ασθενών με πλήρη επάνοδο της ακοής ήταν χαμηλότερο από αυτό της ομάδας χωρίς απάντηση στη θεραπεία. Αυτό κατέδειξε ότι μια υψηλή τιμή ινωδογόνου συσχετίστηκε με κακή πρόγνωση, αλλά θα πρέπει να συσχετίζεται μάλλον με τη σοβαρότητα και τη βαρύτητα της παθολογίας, παρά να είναι η αιτία της IANAA. Οι αυξημένες τιμές ινωδογόνου κατά την αρχική εκτίμηση του ασθενούς συσχετίζονται με πτωχά αποτελέσματα της θεραπείας και επιπλέον, μια παραμονή τους σε υψηλές τιμές κατά τη διάρκεια της θεραπείας έχει ως αποτέλεσμα πτωχά αποτελέσματα. Άρα είναι σημαντικό να παρακολουθούνται οι τιμές του ινωδογόνου καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας για να μπορεί να προβλεφθεί το αποτέλεσμα της (117).

### **3.9 Η ομοκυστεΐνη και το φυλλικό οξύ**

Η ομοκυστεΐνη είναι ένα θειούχο αμινοξύ, το οποίο παράγεται από τον μεταβολισμό ενός άλλου αμινοξέος, της μεθειονίνης, η οποία προσλαμβάνεται μέσω των πρωτεϊνικών τροφών. Το φυλλικό οξύ και οι βιταμίνες B12 και B6 αποτελούν σημαντικούς συν-παράγοντες στον μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης και συνδέονται αρνητικά με τα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο πλάσμα. Όσο χαμηλότερα είναι τα επίπεδα του φυλλικού οξέος και της βιταμίνης B12, τόσο υψηλότερα είναι τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης (123). Επί του παρόντος, υπάρχουν δύο πολύ σημαντικές και αναγνωρισμένες πτυχές όσον αφορά στην πρόκληση υπερομοκυστεϊναιμίας: διατροφικοί παράγοντες (ανεπάρκεια των μεταβολικών συν-παραγόντων βιταμίνης B6, βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος) και γενετικοί παράγοντες, όπως μεταλλάξεις των γονιδίων MTHFR (Methylene Tetrahydrofolate Reductase), CBS (Cystathionine-β-Synthase) που έχουν ως αποτέλεσμα την μείωση της ενζυμικής δραστηριότητας, και συνεπάγονται συσσώρευση της ομοκυστεΐνης στο σώμα. Η υπερομοκυστεϊναιμία έχει αναγνωριστεί ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου (124).

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν ενδείξεις ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της υπερομοκυστεϊναιμίας και της IANAA (125-127). Από την άλλη υπάρχουν και έρευνες που καταρρίπτουν μια τέτοια σχέση (128, 129). Μια πρόσφατη μελέτη διερεύνησε τη σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης ομοκυστεΐνης, του φυλλικού οξέος και της εμφάνισης και ανταπόκρισης στη θεραπεία σε 54 ασθενείς με IANAA. Παρόλο που δεν υπήρχαν σαφείς ενδείξεις για συσχέτιση των επιπέδων ομοκυστεΐνης και φυλλικού οξέος μεμονωμένα, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ομάδα των ασθενών με IANAA είχε υψηλότερο επίπεδο ομοκυστεΐνης και χαμηλότερο επίπεδο φυλλικού οξέος από την ομάδα ελέγχου. Οι συγγραφείς στη συνέχεια μελέτησαν τα επίπεδα ομοκυστεΐνης και φυλλικού οξέος και

στην υποομάδα των ασθενών με τη σοβαρού βαθμού βαρηκοΐα - πρακτική κώφωση σε όλες της συχνότητες του ακοογράμματος καθαρών τόνων, η οποία θεώρησαν ότι μπορεί να αποδοθεί περισσότερο στους αγγειακούς παράγοντες και σε αυτή την υποκατηγορία ασθενών, τα αποτελέσματά τους έδειξαν ότι η αύξηση της τιμής της ομοκυστεΐνης και η μείωση της τιμής του φυλλικού οξέος ήταν στατιστικά σημαντική μεταξύ των δυο ομάδων (124).

Οι πιθανοί μηχανισμοί της διαμέσω ομοκυστεΐνης μεσολαβούμενης βλάβης της ακοής περιλαμβάνουν: α) λόγω της παραγωγής υπεροξειδίου, βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων και δυσλειτουργία του μηχανισμού πήξης με αποτέλεσμα την αύξηση της πιθανότητας δημιουργίας θρόμβωσης, β) η ενεργοποίηση της ομοκυστεΐνης συνεπάγεται τη δημιουργία συμπλέγματος με την απολιποπρωτεΐνη Β, το οποίο εγκοιλώνεται από τα μακροφάγα των τοιχωμάτων των αγγείων και προκαλεί συσσώρευση λίπους στα τοιχώματά τους, γ) η ομοκυστεΐνη διευκολύνει τον εμβολισμό των μικρών αρτηριών και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών των αγγείων με αποτέλεσμα αθηροσκλήρωση, δ) η ομοκυστεΐνη μπορεί να επηρεάσει τη διαμεθυσίωση *in vivo*, προκαλώντας βλάβη στο DNA των κυττάρων που συμμετέχουν στη σύνθεση γλουταθειόνης η οποία δρα προστατεύοντας το τοίχωμα των αγγείων.

Συμπερασματικά, οι συγγραφείς υποθέτουν ότι η αιφνίδια κώφωση ή η αιφνίδια μεγάλου βαθμού βαρηκοΐα όλων των συχνοτήτων μπορεί να έχουν κοινή αιτία με το Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο: θρόμβωση ή εμβολή (αλλά συγκεκριμένα σε αγγεία του έσω ωτός) και η υπερομοκυστεϊναιμία μπορεί να είναι ένας παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση ΙΑΝΑΑ, αλλά στο υποσύνολο των ασθενών με τη μεγάλου βαθμού ΙΑΝΑΑ ή την αιφνίδια κώφωση (124).

### **3.10 Ο ρόλος της MRI**

Οι κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την ΙΑΝΑΑ συνιστούν τη χρήση της απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού (Magnetic Resonance Imaging, MRI) με κύριο σκοπό τον αποκλεισμό της οπισθοκοχλιακής παθολογίας (1). Ωστόσο, με την πρόοδο στις τεχνικές απεικόνισης λόγω της ανάπτυξης τεχνικών MRI υψηλής ανάλυσης και τη χρήση διαφόρων πρωτοκόλλων λήψης εικόνων, οι μικρές και σύνθετες ανατομικές δομές του κροταφικού οστού μπορούν τώρα να αναγνωριστούν με μεγαλύτερη ευκρίνεια, όπως και τυχόν μικρές μεταβολές τους. Έτσι, η MRI θα μπορούσε δυνητικά να βοηθήσει στην κατανόηση των πιο ειδικών αιτιών της αιφνίδιας απώλειας ακοής (άλλες, εκτός του Αιθουσαίου Σβαννώματος).

Η Τρισδιάστατη Αποκατάσταση Αναστροφής με Καταστολή Σήματος Υγρών (Three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery MRI, 3D-FLAIR) χρησιμοποιείται συνήθως για να αποκαλύψει τις λεπτές διαφορές έντασης σήματος στο Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό (ENY), η οποία προκαλείται από αυξημένη συγκέντρωση πρωτεϊνών. Επειδή η περίλεμφος και η ενδόλεμφος έχουν ως προς το ENY την ίδια ένταση σήματος σε όλες τις ακολουθίες απεικόνισης MRI, ένα υγιές άτομο δεν εμφανίζει υψηλή ένταση σήματος στο έσω ους στη 3D-FLAIR ακολουθία (130). Αυξημένες

συγκεντρώσεις πρωτεϊνών στο ENY, για παράδειγμα λόγω μηνιγγίτιδας, είναι δύσκολες στην ανίχνευση τους με συμβατικές ακολουθίες T1 και T2, αλλά παράγουν μια υψηλή ένταση σήματος στη 3D-FLAIR ακολουθία.

Από το 2008 υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν ότι ενίσχυση του σήματος θα μπορούσε να ανιχνευθεί σε ασθενείς με IANAA μέσω της 3D-FLAIR ακολουθίας (131). Ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών έχει περιγράψει μια τέτοια αύξηση της έντασης του σήματος στη 3D-FLAIR ακολουθία στο έσω ους των ασθενών με IANAA, γεγονός που κατά τους συγγραφείς υποδηλώνει αυξημένες συγκεντρώσεις πρωτεΐνης λόγω αιμορραγίας ή κάποιας οξείας φλεγμονώδους διεργασίας (132, 133). Μια παλαιότερη μετα-ανάλυση από το 2014 συμπεραίνει ότι η παρουσία υψηλού σήματος στην 3D-FLAIR ακολουθία στο έσω ους ασθενών με IANAA συσχετιζόταν με πιο σοβαρή αρχική απώλεια ακοής και αύξανε την συχνότητα εμφάνισης ίλιγγου κατά 2,88 φορές. Επίσης τα δεδομένα της ίδιας έρευνας έδειξαν ότι η επάνοδος της ακοής ήταν σημαντικά μικρότερη από την ομάδα των ασθενών χωρίς υψηλό σήμα στην ακολουθία 3D-FLAIR (134).

Συνδυάζοντας τα ευρήματα της απεικόνισης 3D-FLAIR με T1 ακολουθίες πριν και μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού, οι εικόνες της T1 ακολουθίας θα μπορούσαν να προσδώσουν ακόμα πιο λεπτομερή εικόνα της παθολογίας. Υψηλό σήμα και στις δύο είναι δηλωτικό παρουσίας μεθαιμοσφαιρίνης στο έσω ους που υποδηλώνει αιμορραγία (133, 135), ενώ η ενίσχυση της αντίθεσης με το σκιαγραφικό μπορεί να σημαίνει ενεργό διαρροή πρωτεΐνης μέσω ελαττωματικού φραγμού αίματος-λαβυρίνθου (blood-labyrinth barrier) (133, 136). Η 3D-FLAIR είναι μια T2-σταθμισμένη ακολουθία που χρησιμοποιεί μια αντιστροφή του παλμού για να ακυρώσει το σήμα των υγρών, όπως του ENY, της περίλεμφου και της ενδόλεμφου. Παράγοντες που μεταβάλλουν τα χαρακτηριστικά των υγρών, θα επηρεάσουν την καταστολή τους προκαλώντας αύξηση της έντασης του σήματος. Οι Αλληλουχίες 3D-FLAIR θεωρείται ότι αναγνωρίζουν τη μεθαιμοσφαιρίνη στο ENY σε ασθενείς με υποαραχοειδή αιμορραγία και αυξημένες συγκεντρώσεις πρωτεϊνών και κυττάρων όπως σε μηνιγγίτιδα ή λεπτομηνιγγική καρκινωμάτωση. Ως εκ τούτου, η αύξηση της έντασης του σήματος μέσα στο έσω ους μπορεί να αντανακλά την παρουσία αίματος και πρωτεΐνης. Αν το έσω ους φαίνεται να απεικονίζεται με υψηλή ένταση σήματος μόνο στις ακολουθίες 3D-FLAIR, μια αυξημένη συγκέντρωση πρωτεΐνης, λόγω φλεγμονής ή βλάβης του αίματο-λαβυρινθικού φραγμού είναι πιθανή. Αν ανιχνευθεί υψηλή ένταση σήματος τόσο στις 3D-FLAIR όσο και στις T1 ακολουθίες, η ύπαρξη μεθαιμοσφαιρίνης είναι πιο πιθανή, υποδηλώνοντας αιμορραγία ως αιτία της απώλειας ακοής. Το ποσό της έντασης του σήματος του αίματος στο ENY μεταβάλλεται συνεχώς λόγω της διάσπασης της αιμοσφαιρίνης. Για αυτό είναι σημαντική η επιλογή του χρόνου μεταξύ της εμφάνισης της IANAA και του πότε θα διενεργηθεί η MRI, για την ορθή ερμηνεία των ευρημάτων της απεικόνισης. Η εξέλιξη της αιμοσφαιρίνης στην αιμορραγία διέρχεται από προβλεπόμενα διαδοχικά στάδια, από την οξυαιμοσφαιρίνη (<24 ώρες), στη δεοξυαιμοσφαιρίνη (1-3 ημέρες), στην ενδοκυτταρική

μεθαιμοσφαιρίνη (3-7 ημέρες), στην εξωκυτταρική μεθαιμοσφαιρίνη (7-14 ημέρες) και τελικά στην αιμοσιδηρίνη (>14 ημέρες). Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, οι εντάσεις σήματος στις διαφορετικές αλληλουχίες MRI αλλάζουν.

Έτσι, με βάση τους υποκείμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε τέσσερις ομάδες τα ευρήματα της 3D-FLAIR ακολουθίας: η φλεγμονή στο έσω ους θα χαρακτηρίζεται από υψηλή ένταση σήματος στη 3D-FLAIR ακολουθία αλλά χωρίς αυξημένο σήμα σε T1 εικόνες, η αιμορραγία εντός του έσω ωτός (Intralabyrinthine Haemorrhage) πιθανολογείται ως αιτιολογία εάν και οι δύο ακολουθίες (και 3D-FLAIR, και T1) παρουσιάζουν αυξημένη ένταση σήματος. Και στις δυο περιπτώσεις, η αύξηση της ενίσχυσης μετά από χορήγηση σκιαγραφικού σημαίνει διαταραχή του αίματο-λαβυρινθικού φραγμού (blood-labyrinth Barrier), έχοντας ως αποτέλεσμα τη διαρροή γαδολινίου εντός του έσω ωτός (137).

Μια πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση αξιολόγησε την ικανότητα της 3D-FLAIR MRI όσον αφορά στην αναγνώριση πιθανών υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών και στην πρόγνωση σε ασθενείς με IANAA. Τα κριτήρια εισαγωγής πληρούσαν οκτώ μελέτες παρατήρησης με συνολικά 638 ασθενείς. Στο 29% παρατηρήθηκε υψηλή ένταση σήματος στη 3D-FLAIR ακολουθία υποδηλώνοντας παθολογία από το έσω ους (φλεγμονή 79%, αιμορραγία εντός του έσω ωτός, 21%). Η υψηλή ένταση σήματος στη 3D-FLAIR ακολουθία συσχετίστηκε με χειρότερη ακοή και ίλιγγο κατά την πρώτη κλινική εξέταση των ασθενών. Η τεχνική της Πολυμεταβλητής Ανάλυσης της Διακύμανσης (Multivariate ANalysis Of VAriance-MANOVA) έδειξε ότι οι ασθενείς με υψηλότερη ένταση σήματος είχαν χαμηλότερο κατά 21dB μέσο όρο τελική ακοή. Ο χρόνος διενέργειας της MRI ποίκιλλε εντός και μεταξύ των μελετών που περιελήφθησαν στη μετα-ανάλυση και κυμαίνονταν από 5 ημέρες έως 1 μήνα. Σε αυτό το υποξύ στάδιο, η παρουσία της μεθαιμοσφαιρίνης στο έσω ους θα παράγει υψηλή ένταση σήματος και στις δύο (T1 και FLAIR) ακολουθίες. Ωστόσο, η αιμοσιδηρίνη εμφανίζει χαμηλή ένταση σήματος στην T1 και FLAIR ακολουθία και συνεπώς μπορεί να αντιπροσωπεύει τμήμα του 71% των ασθενών που δεν εμφάνισαν παθολογικό σήμα στη 3D-FLAIR. Άρα οι συγγραφείς καταλήγουν ότι προκειμένου να αυξηθεί η πιθανότητα ανίχνευσης αιμορραγίας στο έσω ους, MRI με T1 και 3D-FLAIR ακολουθίες θα πρέπει να εκτελούνται στο υποξύ στάδιο, 3-14 ημέρες μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων της IANAA (137).

Εκτός από τον ρόλο του στην αναγνώριση της υποκείμενης παθοφυσιολογίας, η 3D-FLAIR ακολουθία φαίνεται να είναι επίσης πολύτιμη για την παροχή συμβουλών σε ασθενείς. Ασθενείς με αυξημένη ένταση σήματος στο έσω ους σε 3D-FLAIR ακολουθία είχαν φτωχότερη τελική ακοή, με ουδό 21 dB χαμηλότερα από τους ασθενείς χωρίς αύξηση της έντασης σήματος. Αυτή η σχέση υποδηλώνει ότι οι συνθήκες που ευθύνονται για την αύξηση του σήματος έντασης στην 3D-FLAIR ακολουθία, οδηγούν σε πιο σοβαρή βλάβη του έσω ωτός σε σύγκριση με τις συνθήκες που

ευθύνονται για την απώλεια της ακοής σε ασθενείς με αρνητικά ευρήματα 3D-FLAIR. Επιπλέον, αν υπάρχει ενίσχυση της αντίθεσης μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού, μπορεί να έχει συμβεί μια διάσπαση του φραγμού αίματος-λαβυρίνθου με αποτέλεσμα την ενεργή διαρροή των πρωτεϊνών ή/και του αίματος στο έσω ους. Οι συγγραφείς θεωρούνε ότι η χρήση της 3D-FLAIR μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την κατανόηση των υποκείμενων διαταραχών που ευθύνονται για την IANAA μια που σε ποσοστό μέχρι 29%, ασθενείς με αιφνίδια απώλεια ακοής, που προηγουμένως κατηγοριοποιήθηκε ως ιδιοπαθής, στην απεικόνιση με 3D-FLAIR MR ακολουθία φαίνεται ότι μια αυξημένη συγκέντρωση πρωτεΐνης στο έσω ους ή η αιμορραγία στον έσω ους συμβάλλει στην απώλεια ακοής και η εισαγωγή αυτών των τεχνικών απεικόνισης στην διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών με IANAA μπορεί να αλλάξει την αντίληψή για την αιτιολογία, την πρόγνωση αλλά και να οδηγήσει σε αναπροσαρμογή της θεραπείας για τον συγκεκριμένο ασθενή.

Συμπερασματικά και όσον αφορά στην χρήση της 3D-FLAIR ακολουθίας ως προγνωστικού δείκτη, ένα υψηλής έντασης σήμα σχετίζεται με φτωχότερη ακοή και ο τελικός (μετά τη θεραπεία) μέσος όρος του ουδού ακοής αναμένεται να είναι κατά 21 dB χαμηλότερα σε σύγκριση με ασθενείς με αρνητική 3D-FLAIR ακολουθία (137).

Σημαντικός φαίνεται να είναι και ο χρόνος χορήγησης του σκιαγραφικού (γαδολίνιο). Κλασικά, εικόνες προ της χορήγησης σκιαγραφικού και βελτιωμένες εικόνες που έχουν ληφθεί 10 λεπτά μετά την χορήγηση ενδοφλεβίου γαδολινίου χρησιμοποιούνται για να απεικονίζουν χώρους που περιέχουν υγρά. Η ποσότητα του σκιαγραφικού φαίνεται να έχει σημασία μια που η λήψη εικόνων μετά από διπλές δόσεις (0,2 mmol/kg) γαδολινίου φαίνεται να διαχωρίζει καλύτερα την ενδόλεμφο από την περίλεμφο (138).

Μια έρευνα κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι εικόνες με καθυστέρηση 4 ωρών ήταν πιο χρήσιμες από τις εικόνες με καθυστέρηση 10 λεπτών όσον αφορά στις ανατομικές διακρίσεις σε μονόπλευρες παθήσεις του έσω ωτός που προκαλούν φλεγμονή του νεύρου (139), ενώ μια πρόσφατη προοπτική μελέτη παρατήρησης διερεύνησε την κλινική σημασία της 3D-FLAIR ακολουθίας λαμβάνοντας εικόνες προ της χορήγησης του σκιαγραφικού, 10 λεπτά μετά και 4 ώρες καθυστερημένα, χρησιμοποιώντας διπλή δόση ενδοφλέβιου γαδολινίου. Συμμετείχαν 87 ασθενείς με IANAA την δεύτερη ημέρα της νοσηλείας και θεραπείας τους με κορτικοστεροειδή (140). Ο ρυθμός επανόδου της ακοής ήταν σημαντικά χαμηλότερος στους ασθενείς που το σήμα ενισχύθηκε μετά τις καθυστερημένες λήψεις των 4 ωρών. Η πολυμεταβλητή ανάλυση διακύμανσης έδειξε κακή πρόγνωση (OR = 5,6) μετά την προσαρμογή των άλλων προγνωστικών παραγόντων συμπεριλαμβανομένου του επιπέδου αρχικής ακοής και της παρουσίας ίλιγγου. Επιπλέον, καθώς το επίπεδο της ενίσχυσης στο έσω ους αυξάνονταν, η πιθανότητα επανόδου της ακοής μειώνεται. Συμπερασματικά, μια ενίσχυση της αντίθεσης των δομών του έσω ωτός μπορεί να παρατηρηθεί σε 4 ώρες καθυστερημένη μετά από χορήγηση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού 3D-FLAIR ακολουθία και



ασύμμετρη απεικόνιση του πάσχοντος ωτός σχετίζεται με κακή πρόγνωση. Όσο πιο αυξημένη ήταν η ενίσχυση του σήματος στο έσω ους τόσο μειώθηκε και το ποσοστό ανάκτησης της ακοής. Η αύξηση της ενίσχυσης δεν αφορούσε μόνο την ένταση, αλλά και την έκταση της ενίσχυσης με φτωχότερη πρόγνωση όταν η ενίσχυση του σήματος αφορούσε όλο το έσω ους συμπεριλαμβανομένων και των ημικύκλιων σωλήνων απ'ότι όταν υπήρχε εντοπισμένη ενίσχυση μόνο στη βάση του κοχλία (140).

#### **4. Συμπεράσματα**

Οι περισσότεροι βιοδείκτες οι οποίοι προτείνονται στη βιβλιογραφία αποτελούν άμεσα ή έμμεσα προϊόντα, μόρια και διαγνωστικές εξετάσεις, τα οποία γίνεται προσπάθεια να εξηγήσουν και τους πιθανούς μηχανισμούς πρόκλησης της IANAA. Το γεγονός αυτό, το ότι γίνεται μια ανάστροφη (retrograde) διαδικασία ανακάλυψης και τεκμηρίωσης της αιτιολογίας της IANAA αποτελεί μια πολύ σημαντική προσθήκη στη προσπάθεια κατανόησης των υποκείμενων παθογενετικών μηχανισμών που κλινικά θα εκδηλωθούν ως IANAA. Πιστεύεται, ότι όταν θα ανακαλυφθεί, τεκμηριωθεί και γίνει καθολικά αποδεκτός ένας βιοδείκτης για την IANAA (όπως για παράδειγμα έχει επικρατήσει η μέτρηση του PSA για τον καρκίνο του προστάτη), τότε η φυσιολογία και παθολογία αυτού του βιοδείκτη θα αποτυπώνει και την αιτιολογία του συνδρόμου.

Αυτή η χρονική στιγμή φαίνεται να είναι κοντά. Οι περισσότερες από τις μελέτες και οι μετα-αναλύσεις που μελετήθηκαν δείχνουν να έχουν στέρεες ενδείξεις και στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση του συγκεκριμένου σε κάθε περίπτωση βιοδείκτη για την πρόγνωση της IANAA. Όλες όμως, ανεξαιρέτως, στα συμπεράσματά τους αναφέρουν ότι χρειάζονται περισσότερες μελέτες, πολυκεντρικές σε πολλές περιπτώσεις, ώστε να μπορούν τα συμπεράσματα να είναι αδιάσειστα και ένας η περισσότεροι βιοδείκτες να φτάσουν να χρησιμοποιούνται στην καθημέρα κλινική πράξη.

Μέχρι τότε, κάποιοι από τους ανωτέρω αναφερθέντες βιοδείκτες μπορούν να εκτιμώνται σε κάθε σχεδόν περιστατικό μια που είναι φθηνοί και γρήγοροι και στην ουσία διενεργούνται έτσι κι αλλιώς. Τέτοιοι είναι οι δείκτες φλεγμονής της γενικής αίματος και κυρίως ο λόγος ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα και κάποιες συγκεκριμένες ακολουθίες και πρωτοκόλλα της Μαγνητικής Τομογραφίας. Για παράδειγμα μπορεί να γίνεται η Μαγνητική Τομογραφία στην άμεση μετα το επεισόδιο IANAA περίοδο και να ζητείται η διενέργεια 3D-FLAIR ακολουθιών, καθώς και η λήψη καθυστερημένων εικόνων 4 ώρες μετά από χορήγηση διπλάσιας δόσης γαδολίνιου. Κάποιοι άλλοι βιοδείκτες όπως οι λιπιδαιμικοί δείκτες, ο αθηρογενετικός δείκτης, ένζυμα όπως η ομοκυστεΐνη, το φυλλικό οξύ, το ινωδογόνο μπορούν να μετρούνται σε συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών όπως οι ηλικιωμένοι, ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ή ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και σε αυτούς με πρακτική κώφωση. Τέλος, κάποιοι άλλοι βιοδείκτες όπως τα μικρο-RNA, η καλπροτεκτίνη, η πρεστίνη, και διάφοροι δείκτες οξειδωτικού stress έχουν για την ώρα μάλλον μόνο ερευνητικό

ενδιαφέρον, αλλά είναι και οι περισσότεροι υποσχόμενοι ότι τελικά θα είναι οι πιο αποτελεσματικοί όσον αφορά την πρόγνωση αλλά και την ερμηνεία της αιτιολογίας της IANAA.

Συμπερασματικά, λόγω της επίπτωσης της νόσου αλλά και της σημαντικής επίδρασης που έχει στο άτομο η απώλεια της ακοής του, ο εντοπισμός βιοδεικτών και δυναμικά τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου και για την πάθηση αυτή αποτελεί προτεραιότητα του συστήματος υγείας. Η ανακάλυψη αυτή θα φωτίσει τις ακόμη άγνωστες πτυχές της αιτιολογίας του συνδρόμου, θα οδηγήσει στην καλύτερη καθοδήγηση του πληθυσμού όσον αφορά στην πρόληψη και θα βοηθήσει τον κλινικό ιατρό να μπορεί να χορηγήσει εξατομικευμένη θεραπεία στον ασθενή.

## 5. Βιβλιογραφία

1. Chandrasekhar SS, Tsai Do BS, Schwartz SR, Bontempo LJ, Faucett EA, Finestone SA, et al. Clinical practice guideline: Sudden hearing loss (update). *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 2019;161(1\_suppl):S1-S45.
2. Haberkamp TJ, Tanyeri HM. Management of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *The American journal of otology*. 1999;20(5):587-92; discussion 93-5.
3. MJ Burton RH. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss. In: Gleeson M, and Ray Clarke, eds. *Scott-Brown's Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery 7Ed: 3 volume set*. CRC Press, 2008., editor. p. 3577-90.
4. Schreiber BE, Agrup C, Haskard DO, Luxon LM. Sudden sensorineural hearing loss. *The Lancet*. 2010;375(9721):1203-11.
5. Klemm E, Deutscher A, Mösges R. A present investigation of the epidemiology in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngo-rhino-otologie*. 2009;88(8):524-7.
6. Alexander TH, Harris JP. Incidence of sudden sensorineural hearing loss. *Otology & Neurotology*. 2013;34(9):1586-9.
7. Nakashima T, Sato H, Gyo K, Hato N, Yoshida T, Shimono M, et al. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japan. *Acta oto-laryngologica*. 2014;134(11):1158-63.
8. Byl Jr FM. Sudden hearing loss: eight years' experience and suggested prognostic table. *The Laryngoscope*. 1984;94(5):647-61.
9. Arts HA. *Sensorineural Hearing Loss in Adults* 2015.
10. Oh J-H, Park K, Lee SJ, Shin YR, Choung Y-H. Bilateral versus unilateral sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 2007;136(1):87-91.
11. Nosrati-Zarenoe R, Arlinger S, Hulcrantz E. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: results drawn from the Swedish national database. *Acta Oto-Laryngologica*. 2007;127(11):1168-75.
12. Sakata T, Kato T. Feeling of ear fullness in acute sensorineural hearing loss. *Acta oto-laryngologica*. 2006;126(8):828-33.
13. Wei BP, Stathopoulos D, O'Leary S. Steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(7).
14. Chen L, Zhang G, Zhang Z, Wang Y, Hu L, Wu J. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts diagnosis and prognosis of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2018;97(38).
15. Lazarini PR, Camargo ACK. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: etiopathogenic aspects. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*. 2006;72(4):554-61.
16. Schuknecht HF. *Pathology of the Ear: Lea & Febiger Philadelphia*; 1993.
17. Vasama J-P, Linthicum Jr FH. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: temporal bone histopathologic study. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 2000;109(6):527-32.
18. Merchant SN, Durand ML, Adams JC. Sudden deafness: is it viral? *ORL*. 2008;70(1):52-62.

19. Veltri RW, Wilson WR, Sprinkle PM, Rodman SM, Kavesh DA. The implication of viruses in idiopathic sudden hearing loss: primary infection or reactivation of latent viruses? *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 1981;89(1):137-41.
20. Westmore G, Pickard B, Stern H. Isolation of mumps virus from the inner ear after sudden deafness. *Br Med J*. 1979;1(6155):14-5.
21. Beg JA. Bilateral sensorineural hearing loss as a complication of infectious mononucleosis. *Archives of otolaryngology*. 1981;107(10):620-2.
22. Moscicki RA, San Martin JE, Quintero CH, Rauch SD, Nadol JB, Bloch KJ. Serum antibody to inner ear proteins in patients with progressive hearing loss: correlation with disease activity and response to corticosteroid treatment. *Jama*. 1994;272(8):611-6.
23. Berrocal JRG, Ramírez-Camacho R. Sudden sensorineural hearing loss: supporting the immunologic theory. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 2002;111(11):989-97.
24. Veldman JE, Hanada T, Meeuwse F. Diagnostic and therapeutic dilemmas in rapidly progressive sensorineural hearing loss and sudden deafness a reappraisal of immune reactivity in inner ear disorders. *Acta oto-laryngologica*. 1993;113(3):303-6.
25. Boulassel MR, Tomasi JP, Deggouj N, Gersdorff M. Identification of  $\beta$ -actin as a candidate autoantigen in autoimmune inner ear disease. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*. 2000;25(6):535-41.
26. Boulassel MR, Deggouj N, Tomasi JP, Gersdorff M. Inner ear autoantibodies and their targets in patients with autoimmune inner ear diseases. *Acta oto-laryngologica*. 2001;121(1):28-34.
27. Solares CA, Edling AE, Johnson JM, Baek M-J, Hirose K, Hughes GB, et al. Murine autoimmune hearing loss mediated by CD4+ T cells specific for inner ear peptides. *The Journal of clinical investigation*. 2004;113(8):1210-7.
28. Cote D, Molony T, Waxman J, Parsa D. Cogan's syndrome manifesting as sudden bilateral deafness: diagnosis and management. *Southern medical journal*. 1993;86(9):1056-60.
29. Bowman CA, Linthicum Jr FH, Nelson RA, Mikami K, Quismorio F. Sensorineural hearing loss associated with systemic lupus erythematosus. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 1986;94(2):197-204.
30. Kuhn M, Heman-Ackah SE, Shaikh JA, Roehm PC. Sudden sensorineural hearing loss: a review of diagnosis, treatment, and prognosis. *Trends in amplification*. 2011;15(3):91-105.
31. Simmons FB. Theory of membrane breaks in sudden hearing loss. *Archives of Otolaryngology*. 1968;88(1):41-8.
32. Gussen R. Sudden hearing loss associated with cochlear membrane rupture: Two human temporal bone reports. *Archives of Otolaryngology*. 1981;107(10):598-600.
33. Schuknecht H, Donovan E. The pathology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Archives of oto-rhino-laryngology*. 1986;243(1):1-15.
34. Merchant SN, Adams JC, Nadol Jr JB. Pathology and pathophysiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otology & Neurotology*. 2005;26(2):151-60.
35. Aronson JK, Ferner RE. Biomarkers—a general review. *Current protocols in pharmacology*. 2017;76(1):9.23. 1-9.. 17.
36. Working GBD. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89-95.
37. Organization WH. Biomarkers in risk assessment: Validity and validation. 2001.
38. Organization WH. International Programme on Chemical Safety (IPCS) Biomarkers and Risk Assessment: Concepts and Principles. World Health Organization: Geneva, Switzerland. 1993:57.
39. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2010;5(6):463.
40. Chen H, Wijesinghe P, Nunez D. MicroRNAs in acquired sensorineural hearing loss. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2019;133(8):650-7.
41. Rudnicki A, Avraham KB. microRNAs: the art of silencing in the ear. *EMBO molecular medicine*. 2012;4(9):849-59.
42. Pang J, Xiong H, Yang H, Ou Y, Xu Y, Huang Q, et al. Circulating miR-34a levels correlate with age-related hearing loss in mice and humans. *Experimental gerontology*. 2016;76:58-67.

43. Ushakov K, Rudnicki A, Avraham KB. MicroRNAs in sensorineural diseases of the ear. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2013;6:52.
44. Li Q, Peng X, Huang H, Li J, Wang F, Wang J. RNA sequencing uncovers the key microRNAs potentially contributing to sudden sensorineural hearing loss. *Medicine*. 2017;96(47).
45. Nunez DA, Wijesinghe P, Nabi S, Yeh D, Garnis C. microRNAs in sudden hearing loss. *The Laryngoscope*. 2019.
46. Dweep H, Gretz N. miRWalk2. 0: a comprehensive atlas of microRNA-target interactions. *Nature methods*. 2015;12(8):697.
47. Chen J, Yuan H, Talaska AE, Hill K, Sha S-H. Increased sensitivity to noise-induced hearing loss by blockade of endogenous PI3K/Akt signaling. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*. 2015;16(3):347-56.
48. Sha S-H, Chen F-Q, Schacht J. PTEN attenuates PIP3/Akt signaling in the cochlea of the aging CBA/J mouse. *Hearing research*. 2010;264(1-2):86-92.
49. Jiang H, Sha SH, Schacht J. Kanamycin alters cytoplasmic and nuclear phosphoinositide signaling in the organ of Corti in vivo. *Journal of neurochemistry*. 2006;99(1):269-76.
50. Chou C-H, Shrestha S, Yang C-D, Chang N-W, Lin Y-L, Liao K-W, et al. miRTarBase update 2018: a resource for experimentally validated microRNA-target interactions. *Nucleic acids research*. 2017;46(D1):D296-D302.
51. Mellios N, Huang H-S, Grigorenko A, Rogaev E, Akbarian S. A set of differentially expressed miRNAs, including miR-30a-5p, act as post-transcriptional inhibitors of BDNF in prefrontal cortex. *Human molecular genetics*. 2008;17(19):3030-42.
52. Bakhshae M, Sorouri A, Shoeibi A, Boustani R, Golhasani-Keshtan F, Amali A, et al. Is human T-lymphotropic virus type 1 infection associated with hearing loss? *Laryngoscope*. 2015;125(4):956-60.
53. Germano JF, Sawaged S, Saadaejahromi H, Andres AM, Feuer R, Gottlieb RA, et al. Coxsackievirus B infection induces the extracellular release of miR-590-5p, a proviral microRNA. *Virology*. 2019;529:169-76.
54. Koçak H, Elbistanlı M, Acipayam H, Alakras W, Kırıl M, Kayhan F. Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios related with formation of sudden hearing loss and its prognosis? *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*. 2017;134(6):383-6.
55. Seo YJ, Choi JY, Moon IS. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio: novel markers for diagnosis and prognosis in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Disease markers*. 2014;2014.
56. Ulu S, Ulu MS, Bucak A, Ahsen A, Yucedag F, Aycicek A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a new, quick, and reliable indicator for predicting diagnosis and prognosis of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otology & Neurotology*. 2013;34(8):1400-4.
57. Nash SD, Cruickshanks KJ, Zhan W, Tsai MY, Klein R, Chappell R, et al. Long-term assessment of systemic inflammation and the cumulative incidence of age-related hearing impairment in the epidemiology of hearing loss study. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. 2013;69(2):207-14.
58. Yang H-B, Xing M, Ma L-N, Feng L-X, Yu Z. Prognostic significance of neutrophil-lymphocyteratio/platelet-lymphocyteratioin lung cancers: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7(47):76769.
59. Wu J, Chen M, Liang C, Su W. Prognostic value of the pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in cervical cancer: a meta-analysis and systematic review. *Oncotarget*. 2017;8(8):13400.
60. Lee JS, Hong SK, Kim DH, Lee JH, Lee H-J, Park B, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio in children with sudden sensorineural hearing loss: a retrospective study. *Acta otolaryngologica*. 2017;137(1):35-8.
61. Masuda M, Kanzaki S, Minami S, Kikuchi J, Kanzaki J, Sato H, et al. Correlations of inflammatory biomarkers with the onset and prognosis of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otology & Neurotology*. 2012;33(7):1142-50.
62. Özler GS. Increased neutrophil-lymphocyte ratio in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2014;25(3):e260-e3.

63. Kuzucu İ, Çandar T, Baklacı D, Güler İ, Kum RO, Arslan H, et al. A Prognostic Marker in Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss: Serum Calprotectin. *Clinical and experimental otorhinolaryngology*. 2019.
64. Song J, Chen S, Liu X, Duan H, Kong J, Li Z. Relationship between C-reactive protein level and diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144406.
65. Assicot M, Bohuon C, Gendrel D, Raymond J, Carsin H, Guilbaud J. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *The Lancet*. 1993;341(8844):515-8.
66. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Annals of clinical biochemistry*. 2001;38(5):483-93.
67. Kilicaslan S, Uluyol S, Gur MH, Arslan IB, Yagiz O. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin levels in patients with Bell's palsy. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2016;273(6):1615-8.
68. Göde S, Turhal G, Kaya İ, Mavili Hİ, Kirazlı T. Evaluation of procalcitonin and Hs-CRP levels in sudden sensorineural hearing loss. *The journal of international advanced otology*. 2018;14(1):44.
69. Stříž I, Trebichavský I. Calprotectin—a pleiotropic molecule in acute and chronic inflammation. *Physiol Res*. 2004;53:245-53.
70. Topuz MF, Binnetoglu A, Yumusakhuylyu AC, Sarı M, Baglam T, Gerin F. Circulating calprotectin as a biomarker of laryngeal carcinoma. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2017;274(6):2499-504.
71. Parham K, Sacks D, Bixby C, Fall P. Inner ear protein as a biomarker in circulation? *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 2014;151(6):1038-40.
72. Parham K. Prestin as a biochemical marker for early detection of acquired sensorineural hearing loss. *Medical hypotheses*. 2015;85(2):130-3.
73. Parham K, Dyhrfeld-Johnsen J. Outer hair cell molecular protein, prestin, as a serum biomarker for hearing loss: proof of concept. *Otology & Neurotology*. 2016;37(9):1217-22.
74. Naples J, Cox R, Bonaiuto G, Parham K. Prestin as an otologic biomarker of cisplatin ototoxicity in a guinea pig model. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 2018;158(3):541-6.
75. Michel O. [The revised version of the german guidelines "sudden idiopathic sensorineural hearing loss"]. *Laryngo- rhino- otologie*. 2011;90(5):290-3.
76. Sun C, Xuan X, Zhou Z, Yuan Y, Xue F. A Preliminary Report on the Investigation of Prestin as a Biomarker for Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Ear, Nose & Throat Journal*. 2019;0145561319849949.
77. Liba B, Naples J, Bezyk E, Campbell C, Mei M, Parham K. Changes in serum prestin concentration after exposure to cisplatin. *Otology & Neurotology*. 2017;38(10):e501-e5.
78. Tovi H, Ovadia H, Eliashar R, de Jong M, Gross M. Prestin autoantibodies screening in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*. 2019;136(2):99-101.
79. Miller JM, Ren T-Y, Nuttall AL. Studies of inner ear blood flow in animals and human beings. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 1995;112(1):101-13.
80. Pober JS, Min W, Bradley JR. Mechanisms of endothelial dysfunction, injury, and death. *Annual Review of Pathological Mechanical Disease*. 2009;4:71-95.
81. Guo Y, Zhang C, Du X, Nair U, Yoo T-J. Morphological and functional alterations of the cochlea in apolipoprotein E gene deficient mice. *Hearing research*. 2005;208(1-2):54-67.
82. Haubner F, Martin L, Steffens T, Strutz J, Kleinjung T. The role of soluble adhesion molecules and cytokines in sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 2011;144(4):575-80.
83. Gul F, Muderris T, Yalciner G, Sevil E, Bercin S, Ergin M, et al. A comprehensive study of oxidative stress in sudden hearing loss. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2017;274(3):1301-8.

84. Ciorba A, Gasparini P, Chicca M, Pinamonti S, Martini A. Reactive oxygen species in human inner ear perilymph. *Acta oto-laryngologica*. 2010;130(2):240-6.
85. Henderson DM, Liu S, Hight C, Zheng N. XY The role of antioxidants in protection from impulse noise. *Ann NY Acad Sci*. 1999;28:368-80.
86. Alderman CJ, Shah S, Foreman JC, Chain BM, Katz DR. The role of advanced oxidation protein products in regulation of dendritic cell function. *Free Radical Biology and Medicine*. 2002;32(5):377-85.
87. Takumida M, Popa R, Anniko M. Free radicals in the guinea pig inner ear following gentamicin exposure. *ORL: Journal for Oto-Rhino-Laryngology and Its Related Specialties*. 1999;61(2):63.
88. Clerici WJ, Yang L. Direct effects of intraperilymphatic reactive oxygen species generation on cochlear function. *Hearing research*. 1996;101(1-2):14-22.
89. Bielefeld EC, Hu BH, Harris KC, Henderson D. Damage and threshold shift resulting from cochlear exposure to paraquat-generated superoxide. *Hearing research*. 2005;207(1-2):35-42.
90. Capaccio P, Pignataro L, Gaini LM, Sigismund PE, Novembrino C, De Giuseppe R, et al. Unbalanced oxidative status in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2012;269(2):449-53.
91. Düzler S, Alpay HC, Kaman D, Sakallıoğlu O, Yalçın S, Kaygusuz I, et al. Prognostic value of serum anti-heat-shock protein 70 and paraoxonase levels in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*. 2014;24(2):83-8.
92. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. The paraoxonase gene family and coronary heart disease. *Current opinion in lipidology*. 2002;13(4):357-62.
93. Gong S-S, Yan Z. Expression of heat shock protein 70 in the cochlea in experimental autoimmune inner ear disease. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 2002;111(3):275-80.
94. Mathews J, Rao S, Kumar B. Autoimmune sensorineural hearing loss: is it still a clinical diagnosis? *The Journal of Laryngology & Otology*. 2003;117(3):212-4.
95. Loveman DM, de Comarmond C, Cepero R, Baldwin DM, editors. *Autoimmune sensorineural hearing loss: clinical course and treatment outcome*. Seminars in arthritis and rheumatism; 2004: Elsevier.
96. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clinical biochemistry*. 2014;47(18):326-32.
97. Frederiksen TW, Ramlau-Hansen CH, Stokholm ZA, Grynderup MB, Hansen ÅM, Lund SP, et al. Atherogenic risk factors and hearing thresholds. *Audiology and Neurotology*. 2014;19(5):310-8.
98. Marcucci R, Alessandrello Liotta A, Cellai A, Rogolino A, Berloco P, Leprini E, et al. Cardiovascular and thrombophilic risk factors for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;3(5):929-34.
99. Nakashima T, Naganawa S, Sone M, Tominaga M, Hayashi H, Yamamoto H, et al. Disorders of cochlear blood flow. *Brain research reviews*. 2003;43(1):17-28.
100. Saito T, Sato K, Saito H. An experimental study of auditory dysfunction associated with hyperlipoproteinemia. *Archives of oto-rhino-laryngology*. 1986;243(4):242-5.
101. Lu Y-Y, Jin Z, Tong B-S, Yang J-M, Liu Y-H, Duan M. A clinical study of microcirculatory disturbance in Chinese patients with sudden deafness. *Acta oto-laryngologica*. 2008;128(11):1168-72.
102. Lee JS, Kim DH, Lee HJ, Kim HJ, Koo JW, Choi HG, et al. Lipid profiles and obesity as potential risk factors of sudden sensorineural hearing loss. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122496.
103. Ballesteros F, Alobid I, Tassies D, Reverter J, Scharf R, Guilemany J, et al. Is there an overlap between sudden neurosensorial hearing loss and cardiovascular risk factors? *Audiology and Neurotology*. 2009;14(3):139-45.
104. Rudack C, Langer C, Stoll W, Rust S, Walter M. Vascular risk factors in sudden hearing loss. *Thrombosis and haemostasis*. 2006;95(03):454-61.
105. Ballesteros F, Tassies D, Reverter J, Alobid I, Bernal-Sprekelsen M. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: classic cardiovascular and new genetic risk factors. *Audiology and Neurotology*. 2012;17(6):400-8.

106. Miller JM, Dengerink H. Control of inner ear blood flow. *American journal of otolaryngology*. 1988;9(6):302-16.
107. Kaneva AM, Yanov YK, Bojko SG, Kudryavykh OE, Potolitsyna NN, Bojko ER, et al. The atherogenic index (ATH index) as a potential predictive marker of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a case control study. *Lipids in health and disease*. 2019;18(1):64.
108. Berg JE, Høstmark AT. Cardiovascular risk determination: discrepancy between total cholesterol evaluation and two compound laboratory indices in Norway. *Journal of Epidemiology & Community Health*. 1994;48(4):338-43.
109. Weng T, Devine EE, Xu H, Yan Z, Dong P. A clinical study of serum lipid disturbance in Chinese patients with sudden deafness. *Lipids in health and disease*. 2013;12(1):95.
110. Kaneva AM, Potolitsyna NN, Bojko ER, Odland JØ. The apolipoprotein B/apolipoprotein AI ratio as a potential marker of plasma atherogenicity. *Disease markers*. 2015;2015.
111. Friedland DR, Cederberg C, Tarima S. Audiometric pattern as a predictor of cardiovascular status: development of a model for assessment of risk. *The Laryngoscope*. 2009;119(3):473-86.
112. Kojima Y, Ito S, Furuya N. Hearing improvement after therapy for hyperlipidemia in patients with chronic-phase sudden deafness. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 2001;110(2):105-8.
113. Cai Q, Du X, Zhou B, Cai C, Kermany MH, Zhang C, et al. Effects of simvastatin on plasma lipoproteins and hearing loss in apolipoprotein E gene-deficient mice. *ORL*. 2009;71(5):244-50.
114. Suckfull M, Wimmer C, Reichel O, Mees K, Schorn K. Hyperfibrinogenemia as a risk factor for sudden hearing loss. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otolaryngology and Neurotology*. 2002;23(3):309-11.
115. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *The New England journal of medicine*. 1999;340(2):115-26.
116. Lominadze D, Dean W, Tyagi S, Roberts A. Mechanisms of fibrinogen-induced microvascular dysfunction during cardiovascular disease. *Acta physiologica*. 2010;198(1):1-13.
117. Park YA, Kong TH, Seo YJ. A sustained increase of plasma fibrinogen in sudden sensorineural hearing loss predicts worse outcome independently. *American journal of otolaryngology*. 2017;38(4):484-7.
118. Ciccone MM, Cortese F, Pinto M, Di Teo C, Fornarelli F, Gesualdo M, et al. Endothelial function and cardiovascular risk in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Atherosclerosis*. 2012;225(2):511-6.
119. Capaccio P, Cuccharini V, Ottaviani F, Fracchiolla NS, Bossi A, Pignataro L. Prothrombotic gene mutations in patients with sudden sensorineural hearing loss and cardiovascular thrombotic disease. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 2009;118(3):205-10.
120. Kanzaki S, Sakagami M, Hosoi H, Murakami S, Ogawa K. High fibrinogen in peripheral blood correlates with poorer hearing recovery in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *PLoS One*. 2014;9(8):e104680.
121. Ihler F, Strieth S, Pieri N, Göhring P, Canis M. Acute hyperfibrinogenemia impairs cochlear blood flow and hearing function in guinea pigs in vivo. *International journal of audiology*. 2012;51(3):210-5.
122. Oya R, Takenaka Y, Imai T, Sato T, Osaki Y, Ohta Y, et al. Serum Fibrinogen as a Prognostic Factor in Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Meta-analysis. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otolaryngology and Neurotology*. 2018;39(10):e929-e35.
123. Capaccio P, Ottaviani F, Cuccharini V, Ambrosetti U, Fagnani E, Bottero A, et al. Sudden hearing loss and MTHFR 677C> T/1298A> C gene polymorphisms. *Genetics in Medicine*. 2005;7(3):206.
124. Huang Y, Lv T, Xie M, He J, Pei J, Guan Y, et al. Blood homocysteine and folic acid levels may provide reference value for the treatment of sudden total frequency deafness. *Annals of palliative medicine*. 2019.

125. Capaccio P, Ottaviani F, Cuccarini V, Bottero A, Schindler A, Cesana BM, et al. Genetic and acquired prothrombotic risk factors and sudden hearing loss. *The Laryngoscope*. 2007;117(3):547-51.
126. Uchida Y, Sugiura S, Ando F, Shimokata H, Nakashima T. Association of the C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene with sudden sensorineural hearing loss. *The Laryngoscope*. 2010;120(4):791-5.
127. Lee E, Cho Y, Yoon Y. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene mutation as risk factor for sudden sensorineural hearing loss: association with plasma homocysteine, folate and cholesterol concentrations. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2010;124(12):1268-73.
128. Cadoni G, Scipione S, Agostino S, Addolorato G, Cianfrone F, Leggio L, et al. Coenzyme Q 10 and cardiovascular risk factors in idiopathic sudden sensorineural hearing loss patients. *Otology & Neurotology*. 2007;28(7):878-83.
129. Gopinath B, Flood VM, Rochtchina E, McMahon CM, Mitchell P. Serum homocysteine and folate concentrations are associated with prevalent age-related hearing loss. *The Journal of nutrition*. 2010;140(8):1469-74.
130. Naganawa S, Komada T, Fukatsu H, Ishigaki T, Takizawa O. Observation of contrast enhancement in the cochlear fluid space of healthy subjects using a 3D-FLAIR sequence at 3 Tesla. *European radiology*. 2006;16(3):733-7.
131. Yoshida T, Sugiura M, Naganawa S, Teranishi M, Nakata S, Nakashima T. Three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging findings and prognosis in sudden sensorineural hearing loss. *The Laryngoscope*. 2008;118(8):1433-7.
132. Sugiura M, Naganawa S, Teranishi M, Nakashima T. Three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging findings in patients with sudden sensorineural hearing loss. *The Laryngoscope*. 2006;116(8):1451-4.
133. Berrettini S, Seccia V, Fortunato S, Forli F, Bruschini L, Piaggi P, et al. Analysis of the 3-dimensional fluid-attenuated inversion-recovery (3D-FLAIR) sequence in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2013;139(5):456-64.
134. Gao Z, Chi F-I. The clinical value of three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a meta-analysis. *Otology & Neurotology*. 2014;35(10):1730-5.
135. Wu X, Chen K, Sun L, Yang Z, Zhu Y, Jiang H. Magnetic resonance imaging-detected inner ear hemorrhage as a potential cause of sudden sensorineural hearing loss. *American journal of otolaryngology*. 2014;35(3):318-23.
136. Lee HY, Jung SY, Park MS, Yeo SG, Lee SY, Lee SK. Feasibility of three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging as a prognostic factor in patients with sudden hearing loss. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2012;269(8):1885-91.
137. Lammers MJ, Young E, Fenton D, Lea J, Westerberg BD. The prognostic value and pathophysiologic significance of three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery (3D-FLAIR) magnetic resonance imaging in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Otolaryngology*. 2019.
138. Tagaya M, Teranishi M, Naganawa S, Iwata T, Yoshida T, Otake H, et al. 3 Tesla magnetic resonance imaging obtained 4 hours after intravenous gadolinium injection in patients with sudden deafness. *Acta oto-laryngologica*. 2010;130(6):665-9.
139. Kim T, Park DW, Lee Y-J, Lee J, Lee SH, Chung JH, et al. Comparison of inner ear contrast enhancement among patients with unilateral inner ear symptoms in MR images obtained 10 minutes and 4 hours after gadolinium injection. *American Journal of Neuroradiology*. 2015;36(12):2367-72.
140. Byun H, Chung JH, Lee SH, Park CW, Park DW, Kim TY. Clinical value of 4-hour delayed gadolinium-Enhanced 3D FLAIR MR Images in Acute Vestibular Neuritis. *The Laryngoscope*. 2018;128(8):1946-51.