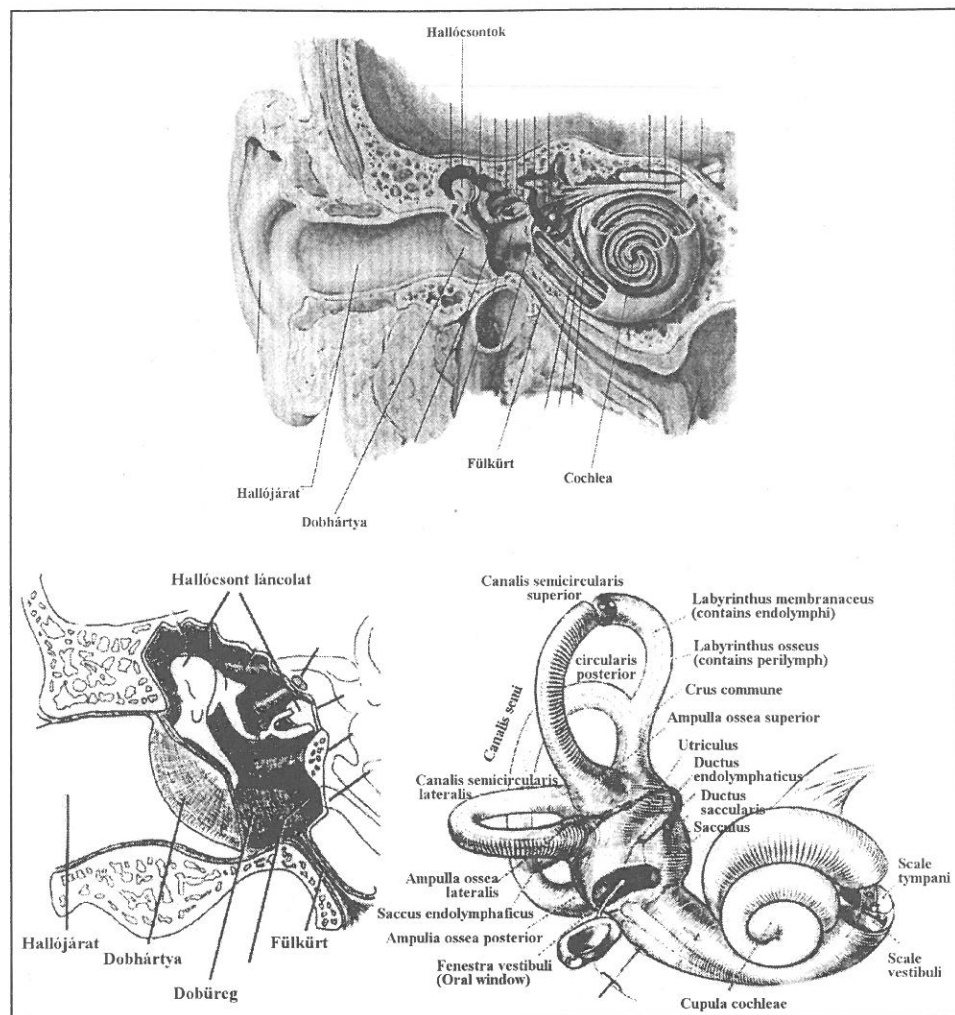


A szenzomotoros nagyothallás

Az érzékszervek működésének károsodása jelentős hátrányt jelent annak, aki ezt megélni kénytelen. Adekvát működésük szerepe értelmi képességeink kifejlődése szempontjából alapvető filozófiai kérdés. Az „értelem” ugyanis mindazoknak a tapasztalatoknak az összessége, amelyeket környezetünk világunkról összegyűjtünk. Ha érzékszervi észleléseink becsapnak bennünket, akkor a világképünk hamis, és persze hamisak a közvetlen észlelet alapján kifejlődő absztrakciók rendszerei is. Mindez szubjektív illetve objektív idealista és materialista filozófiai gondolkodási rendszerek kialakulásának voltak okai. Az érzékszervek korrekt adatközlő természetének élettani aspektusai tehát nem elhanyagolhatók az emberi faj fejlődésének szempontjából illetve fajunk fejlődési tendenciáinak megértése szempontjából. A hallószerv és a látószerv működése kitüntetett ebből a szempontból. Nélkülük a környezetünkben való elhelyezkedésünk érzete mind fizikai, mind szociális értelemben alapvető csorbat szenved: megszűnik az adekvát téridő élmény képzete, valamint lehetetlenné válik a kommunikáció.

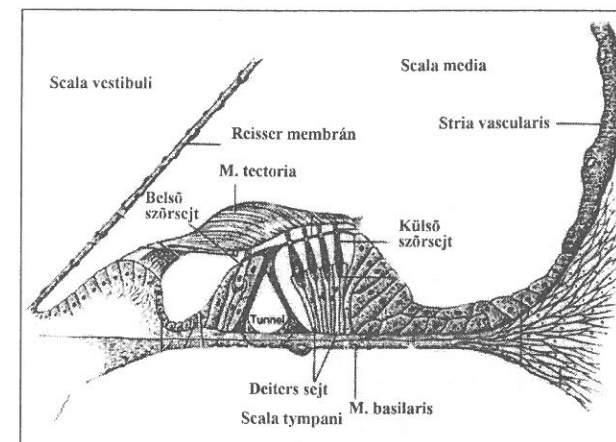
Az érzékszervek valamelyikének hiánya a beteg társadalmi elszigetelődését okozhatja. Míg természetesen az ízézés, a szaglás vagy a tapintás zavarai nem jelentenek szociális értelemben exkommunikációs hatást, addig a vizuális, akusztikus és egyensúly érzékszervi működések defektusai jelentenek vagy jelenthetnek azt. A nagyothalló ember jellemző módon visszavonulttá válik, mert szégyelli hiányosságát. Ezzel szemben a vak sajnálatot vált ki, amely fejlett szociális gondoskodást „termelt ki” (Braille-írás, hanggal jelző forgalmi lámpa a gyalogos forgalomban, etc.). Nagyothallani vagy süketnek lenni olyan jelentős fogyatékoságot jelent, amelynek előidéző okai legtöbbször civilizációs ártalmak: zaj, gyógyszerek, civilizációs számító anyagcsere betegségek (diabetes, hyperlipidaemia) és így tovább.

A hallás, a hallás zavarainak, a belsőfülnek kutatásában és kórtanának vizsgálatában mi magyarok élenjáró szerepet játszottunk. Politzer Ádám, a bécsi Fül-orr-gége Klinika tanáraként a műtétileg gyógyítható nagyothallások kórtanának és klinikumának nagy hatású tanulmányozója volt a múlt század második felében, és a fülészet atyjának tartják. A magyar büszkeségek sora azzal folytatódik, hogy a belsőfül kutatásáért mind a mai napig csak magyarok kaptak Nobel-díjat: Bárány Róbert, az egyensúlyozó szerv működésének leírásáért és Békésy György, a hallószerv frekvencia analízisének tanulmányozásáért.



1. ábra. A külsőfül (fülkagyló, hallójárat) a középfül (dobüreg, hallócsont láncolat, fülkürt) és a belsőfül (csiga, félkörös ívjáratok) sematikus rajza. Kinagyítva a hallócsont láncolat, valamint a belsőfül vagy csontos labirintus

A nagyothallások alapvetően kétfélek: vezetékes és percepciós nagyothallások. Előzőek – a század közepének robbanásszerű technológiai (operációs mikroszkóp, nagysebességű mikrofúrók) és sebészeti technikai fejlődése miatt – ma már műtétileg gyógyíthatók. Azok a nagyothallások tartoznak ide, amelyeket a hallójárat, a dobhártya és a dobüregi hangvezető rendszer (a hallócsontok láncolata) (1. ábra) betegségei idéznek elő. A percepciós nagyothallás oka a hallóhám (halló végkészülék) (2. ábra), valamint a halló idegrendszer károsodása.

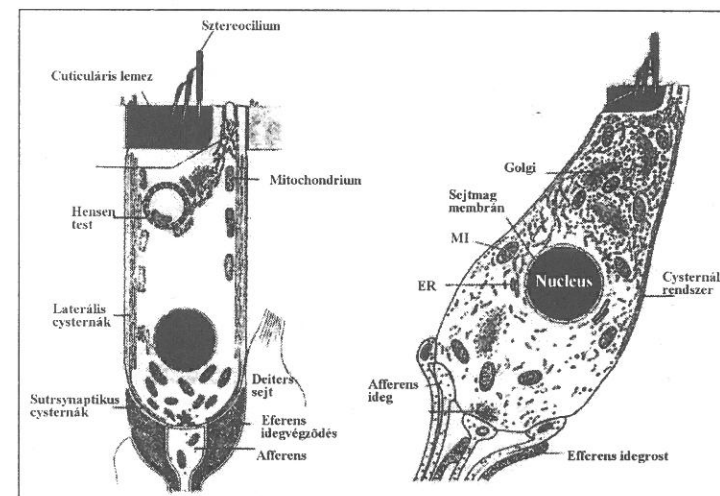


2. ábra. A scala media sematikus keresztmetszeti rajza a halló végkészülék, a Corti szerv, sejtmátrixának részletezésével

Rehabilitációja és így a beteg visszavezetése a társadalmi létbe lehetséges, gyógyítása azonban nem. A rehabilitáció azt jelenti, hogy a nagyothalló ellátható hallókészülékkel, a süket ember pedig olyan elektronikai eszközzel, amely pótolja a hiányzó hallóhámot (cochleáris implantátum).

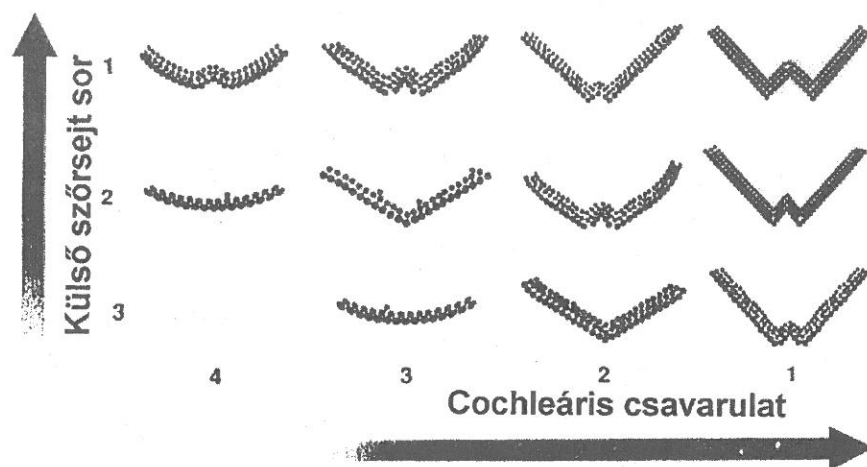
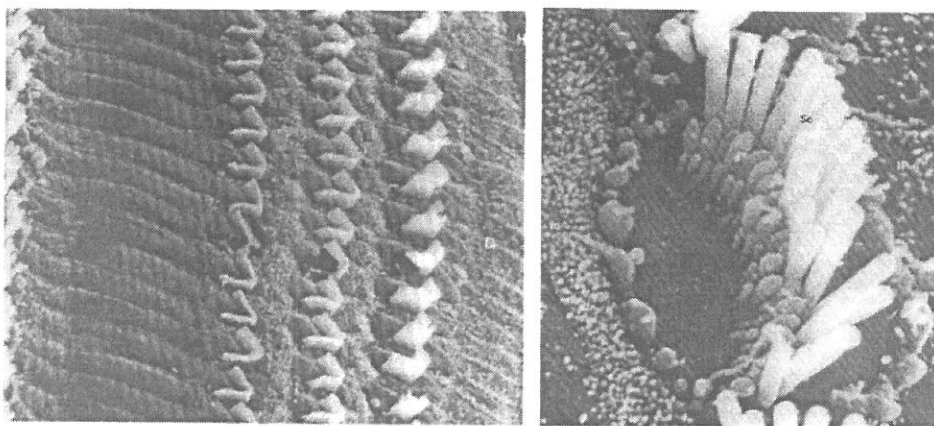
A percepciós nagyothallások többségének oka a hallóhámsejtek egyikének, az ún. külső szőrsejteknek a funkcionális vagy morfológiai károsodása.

A szőrsejtek nevüket arról kapták, hogy a sejtmaggal és szinaptizáló pólusukkal ellentétes pólusukon, az ún. apikális membránjukon plazma membránnal fedett olyan nyúlványokat hordoznak, amelyek szőrcsokor formációt képeznek (3. ábra).



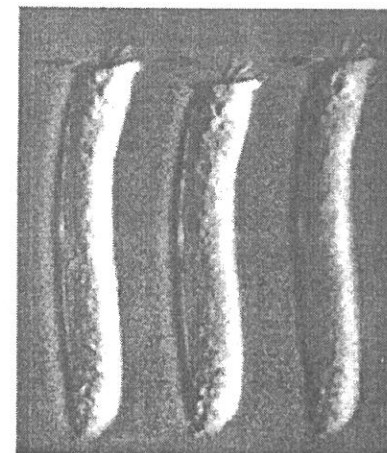
3. ábra. A külső és a belső szőrsejt összehasonlító sematikus rajzai

Szerepük, a hallóreceptor sejtek adekvát ingere, a hang keltette belsőfül folyadék- és membrán rendszer vibrációjának elektromos ingerületté, receptor potenciállá való átalakítása (4. ábra).



4. ábra. A Corti szerv scanning elektronmikroszkopos felülnézeti képe, a 3 sorban elhelyezkedő külső szőrsejtek és az 1 sorba rendeződő belső szőrsejtek sztereocilium csokor nagyobb nagyítású képe. A külső szőrsejtek sztereocilium csokra fokozatosan változik a cochlea csúcsa felől a bázis felé haladva, valamint a külső sorban lévő sejtektől a belsők felé haladva. Mindkét irányban nő a sztereociliumok száma. Megfigyelhető a csaknem egyenes sorban való elhelyezkedéstől (cochlea csúcs, 2. sejt) a „W” geometria kialakulása (cochlea bázis 1. sejt) felé való változás is.

Míg azonban a belső szőrsejtek receptor potenciálja ideg ingerületté dekódolódik, addig a külső szőrsejteké nem, mert a hallóhám beidegzési mintázata jellegzetesen kettős (Spoendlin, 1969). A belső szőrsejtek gyakorlatilag csak afferens, a külső szőrsejtek kizárólag efferens beidegzést kapnak. A halló periféria kommunikációja a központi idegrendszer felé tehát csak a belső szőrsejtek révén történhet, míg ezzel szemben, minden központi idegrendszeri hatás a hallóhám-ban a külső szőrsejteken keresztül jut érvényre. Mindez úgy valósul meg, hogy a külső szőrsejtek hossz tengelyük mentén a receptor potenciál hatására nyugalmi helyzetükhöz képest megrövidülni illetve megnyúlni képesek (5. ábra) (Brownell et al., 1985).



5. ábra. A külső szőrsejt elektromotilis aktivitásának képe ugyanazon szőrsejt nyugalmi és rövidült állapotával demonstrálva. A szőrsejt tengeri malacból származik, hossza 70 μm . A bal oldali kép nyugalmi hossz, a középső a sejt összehúzódtott állapotát mutatja 100 mV depolarizáló feszültség okozta inger hatására, a jobb oldali kép a nyugalmi helyzetbe visszatért sejtet mutatja az inger megszűnése után

A külső szőrsejtek ezen, ún. motoros aktivitása felelős az emlős hallószerv nagyfokú hallásküszöb-érzékenységeért és éles hangmagasságot megkülönböztető képességéért. Egy aktív erősítő mechanizmus, amely a hangenergia hatására kialakuló mechano-elektrikus energia-konverziót direkt módon elektromechanikusan átalakítja és visszacsatolja a belsőfül rezgő rendszerébe. Matematikai kalkulációk szerint a hanghullám energiája önmagában nem lenne elegendő a hangok emlősre jellemző érzékenységgel történő percepciójára. Hogy a fülben aktív mechanizmus működik, arra a legfőbb érv az, hogy a belsőfülben hangok képződnek, és ezek megfelelően érzékeny mikrofonnal a hallójáratból el is vezethetők. Ez az ún. otoakusztikus emisszió jelensége (Kemp, 1978), amely ma már klinikai vizsgálati módszerre vált, mint a külső szőrsejtek épségének vizsgálatára alkalmas diagnosztikus eljárás.

A 60 dB-t nem meghaladó percepciós nagyothallásokat a külső szőrsejtek károsodása okozza. Diagnosztikai szempontból jól körülhatárolható körkép (a belső szőrsejt működésre jellemző ún. agytörzsi, akusztikusan kiváltott potenciálok stimulushoz képest regisztrálható latencia ideje normális, nincs otoakusztikus emisszió, a betegnek jellemzően ún. kóros hangosság fokozódása van: magas a hallásküszöbe és ehhez képest alacsony a fájdalmas hangok küszöberőssége, ún. recruitment jelenség). A nagyothallást a belső szőrsejtek oldaláról megközelítve, ha belső szőrsejt károsodás a nagyothallás oka, akkor az sükettség, mivel a belső szőrsejtekkel hallunk.

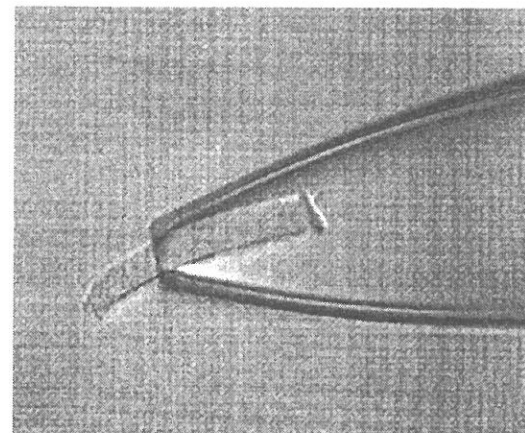
A külső szőrsejt károsodás okozta nagyothallás kísérletesen is utánoszható. Bizonyos ototoxikus antibiotikumok (elsősorban az ún. aminoglikozid család: kanamycin, neomycin, gentamycin etc.) szelektíven a külső szőrsejteket károsítják, és így előidézhető az a kép, amelyet szelektív külső szőrsejt hiány okoz (Dallos és Harris, 1978).

A külső szőrsejtek funkcionális károsodásai a külső szőrsejtek elektromotilitásának sérülése miatti következmények. Maga az elektromotilitás kifejezés azt jelenti, hogy a szőrsejt – receptor potenciálja hatására, amely frekvencia követő váltóáram (tehát a 8500 Hz hanghullám, 8500 Hz váltóáramú receptor potenciált generál a tonotopikusan adekvát szőrsejtekben) – receptor potenciáljának frekvenciáját követő frekvenciájú motoros aktivitást produkál. A példaképpen vett 8500 Hz hanginger esetében ez másodpercenkénti 8500 rövidülést és 8500 megnyúlást jelent a nyugalmi sejt-hosszúsághoz képest. Magát a rövidülés-megnyúlás választ, a laterális külső szőrsejt membránban diffúzan eloszló ún. elemi motoros molekulák hozzák létre (Dallos et al., 1991), mert a transzmembrán feszültségeseget (Santos-Sacchi és Dilger, 1988) konvertálják összehangolt módon sejt-hossz-változássá. A külső szőrsejt motoros aktivitás, tehát nem a konvencionális motilitási folyamatok kémiai energiafüggő mechanizmusán alapul. Az ATP generáló folyamatok teljes felfüggesztése esetén is működik. Valószínűleg valamilyen feszültség-szenzor alegységgel rendelkező transzmembrán makromolekula konformáció változásának sejtszinten összehangolt ki-be kapcsolás típusú feszültségfüggő válaszreakciójának a terméke.

A külső szőrsejt motoros aktivitáskárosodása miatt kialakuló percepciós nagyothallásokat tehát szenzomotoros nagyothallásnak nevezte el jelen közlemény szerzője. Az elnevezés tükrözi a hallóhám egyik receptorsejt típusának károsodása miatt kialakuló olyan nagyothallást, amely egy szenzoros (hiszen sztereociliumai révén a külső szőrsejt mechanikai energiát receptor potenciállá alakít) és motoros (hiszen a receptor potenciált direkt módon visszakonvertálja mechanikaivá) működést hordozó sejt működési zavara, vagy morfológiai károsodása miatt jön létre.

A külső szőrsejt motoros működése hatékonyságának befolyásolhatósága egyben a hallásélesség és küszöbérzékenység szabályozásának problematikáját is magában rejt. Ez a funkció *in vitro*, izolált külső szőrsejtekben is vizsgálható

(Sziklai és Dallos, 1993; Sziklai et al., 1996). Az izolált szőrsejt egy olyan üveg kapillárisba fogható (6. ábra), amely a környező folyadéktértől részlegesen izolálja a sejtet, lehetőséget nyújt transzcelluláris elektromos ingerlésre (amely szimulálja a receptorpotenciált) és mérhető teljesítmény paramétereket kínál az elektromechanikus konverzió hatékonyságának meghatározására (ún. elektromechanikus „gain”), a konverzió nyugalmi membrán potenciál-függőségét illetően (ún. operációs pont hatékonyság; élettanilag az operációs pont külső szőrsejtben -70 mV) valamint a maximális elektromechanikus konverzió mértékét illetően. Ezek az adatok megfelelő elektromos ingerlési technika mellett, az ún. partíciós mikrokamrába fogott izolált külső szőrsejten mérhetők és mind a központi idegrendszeri efferens hatás, mind az ártó noxák (ototoxikus gyógyszerek), *in vitro* tanulmányozhatók ennek befolyásolása vonatkozásában.



6. ábra. Üveg mikrokapillárisba (ún. partíciós mikrokamrába) fogott túlélő, izolált, tengeri malac külső szőrsejte. Mind a mikrokamrában, mind azon kívül a kísérleti kamrában tenyésztő oldat van. Ilyen körülmények között a sejt mintegy 1 óra hosszat túlél. A sejt szinaptikus pólusa a mikrokamrán kívül helyezkedik el, és így az kémiai szerekkel ingerelhető. Maga a szőrsejt a mikrokamrában elhelyezett ingerlőelektród és kísérleti kamrában elhelyezett „föld” elektród között transzcellulárisan ingerelhető, és a kiváltott kontrakciók és elongációk optoelektronikusan mérhetők.

Az efferens idegrendszeri kontroll, valamint egyéb nagyothallást okozó noxák (magas perilymphatikus K^+ , oxigényökök felszabadulása okozta sejtduzzadás, koffein hatás) külső szőrsejt elektromotilitását *in vitro* fokozó hatásáról az utóbbi évek vizsgálatai alapján bebizonyosodott, hogy több lépéses szignalizációs folyamatot indítanak el a sejtben. Ennek végén a külső szőrsejtek feszessége csökken, és így motilitási képessége fokozódik (Dallos et al., 1997). A szignalizációs kaskád első lépéseként a sejtmembrán különböző receptorain (acetilkolin receptor, stretch receptorok, feszültségfüggő kalcium receptorok) keresztül elő-

idézett sejtbe irányuló kalciumáram (Housley és Ashmore, 1991; Kakehata et al., 1993; Doi és Ohmori, 1993) az intracelluláris kalcium koncentrációt emeli. Különböző enzimek aktiválódnak. Ezek közül a Kalcium/calmodulin-függő protein kináz II (CAMK II.) (Sziklai et al., 1997) cytoskeletális fehérjéket (fodrin, ankyrin) foszforilál (Szőnyi et al., 1999), amelynek következtében a külső szőrsejt merevsége csökken. Ez a sejt elektromotilitás a hallószerv egésze szintjén gátló hatást jelent, azaz nagyothallást okoz.

A szenzomotoros nagyothallások (amelyek a percepció nagyothallások túlnyomó többségét jelentik) gyógyítása kecsgetető perspektívájának tűnik a külső szőrsejt elektromotilitási zavarainak elhárítása. Ez a mai ismereteink szerint legvalószínűbben úgy lenne lehetséges, hogy a szőrsejtben az intracelluláris kalcium koncentráció oszcillációit olyan koncentráció tartományban tartjuk gyógyszeresen, amely megakadályozza az elektromotilis működés kóros fokozódását.

Irodalom

- BROWNELL WE, BADER CR, BERTRAND D, DE RIBAUPTERRE Y (1985) Evoked mechanical responses of isolated cochlear outer hair cells. *Science* 227, 194-196.
- DALLOS P, EVANS BN, HALLWORTH R (1991) Nature of the motor element in electrokinetic shape changes of cochlear outer hair cells. *Nature* 350, 155-157.
- DALLOS P, HARRIS DM (1978) Properties of auditory nerve responses in the absence of outer hair cells. *J Neurophysiol* 41, 365-383.
- DALLOS P, HE DZ, LIN X, SZIKLAI I, MEHTA S, EVANS BN (1997) Acetylcholine, outer hair cell electromotility, and the cochlear amplifier. *J Neurosci* 17, 2212-2226.
- DOI T, OHMORI H (1993) Acetylcholine increases intracellular Ca^{2+} concentration and hyperpolarizes the guinea-pig outer hair cell. *Hear Res* 67, 179-188.
- HOUSLEY GD, ASHMORE J. F (1991) Direct measurement of the action of acetylcholine on isolated outer hair cells of the guinea pig cochlea. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 244, 161-167.
- KAKEHATA S, NAKAGAWA T, TAKASAKA T, AKAIKE N (1993). Cellular mechanism of acetylcholine-induced response in dissociated outer hair cells of guinea-pig cochlea. *J Physiol (Lond)* 463, 227-244.
- KEMP DT (1978) Stimulated acoustic emissions from the human auditory system. *J Acoust Soc Am* 64: 1386-1391.
- SANTOS-SACCHI J, DILGER J. P. (1988) Whole cell currents and mechanical responses of isolated outer hair cells. *Hear Res* 35, 143-150.
- SPOENDLIN H (1969) Innervation patterns in the organ of Corti in the cat. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 67, 239-254.
- SZIKLAI I, DALLOS P (1993) Acetylcholine controls the gain of the voltage-to-movement converter in isolated outer hair cells. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 113, 326-329.
- SZIKLAI I, HE DZ, DALLOS P (1996) Effect of acetylcholine and GABA on the transducer function of electromotility in isolated outer hair cells. *Hear Res* 95, 87-99.
- SZIKLAI I, HE DZZ, LIN X, DALLOS P (1997) Phosphorylation mediates ACh-induced gain and magnitude increase of electromotility in isolated OHCs. *ARO Abstr* 20, 298.
- SZŐNYI M, CSERMELY P, SZIKLAI I (1999) Acetylcholine-induced phosphorylation in isolated outer hair cells. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 119, 185-188.