

OTOSKLEROOSI: ETIOLOGIA JA PERIYTYMINEN

Kirjallisuuskatsaus

Maria Hakkarainen

Otoskleroosi: etiologia ja periytyminen

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Korva- nenä- ja kurkkutaudit

Toukokuu 2023

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

HAKKARAINEN, MARIA: Otoskleroosi: etiologia ja periytyminen -kirjallisuuskatsaus

Opinnäytetutkielma, 35 sivua, 1 liite (6 sivua)

Ohjaajat: Professori Heikki Löppönen, erikoislääkäri Matti Iso-Mustajärvi

Toukokuu 2023

Asiasanat: Otoskleroosi, kuulovika, perinnöllisyys, genetiikka

Tiivistelmä

Otoskleroosi on etiologialtaan monitekijäinen sisäkorvan luisen kapselin pesäkkeinen sairaus. Siinä sisäkorvan alueelle muodostuu luisia pesäkkeitä, jotka kiinnittävät jalustinta soikeaan ikkunaan. Kuuloluuketjun jäykistyminen aiheuttaa tyypillisimmin konduktiivisen kuulovian. Harvoissa tapauksissa otoskleroosimuutokset voivat aiheuttaa myös sensorineuraalista kuulonalenemaa. Otoskleroosin etiologia on yhä epäselvä. Sen kehittymiseen on yhdistetty ympäristötekijöitä sekä perinnöllisiä piirteitä. Otoskleroosin on osoitettu periytyvän autosomissa vallitsevasti ja sen taustalta on löydetty useita monogeenisiä muotoja. Otoskleroosin etiologian taustalta on myös löydetty yhteyksiä yksittäisten geenien mutaatioihin. Otoskleroosin tärkein oire on 20-40 vuoden iässä vähitellen kehittyvä konduktiivinen eli johtumistyyppinen kuulovika. Tärkein hoitomuoto otoskleroosin aiheuttamaan kuulonalenemaan on leikkaus, jossa pyritään korjaamaan jäykistynyttä kuuloluuketjua jalustimen korvaavalla proteesilla.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of
Health Sciences

School of Medicine

Medicine

HAKKARAINEN, MARIA: Heredity of otosclerosis. Review of literature.

Thesis, 35 pages, 1 appendix (6 pages)

Tutors: Professori Heikki Löppönen, erikoislääkäri Matti Iso-Mustajärvi

May 2023

Keywords: Otosclerosis, hearing loss, heredity, genetics

Abstract

Otosclerosis is a human inner ear disease which generates typically a conductive hearing loss. In otosclerosis, bony lesions develop close to the stapes footplate and oval window and little by little fixate stapes footplate into the oval window causing conductive hearing loss. In some cases, otosclerosis can also cause sensorineural hearing loss. Otosclerosis' etiology is still unclear despite of considerable amount of research. It has been suggested that otosclerosis etiology is partly caused by environmental factors and partly genetics. In many studies it has been demonstrated that otosclerosis heredity is autosomal dominant. It also has been found a single gene mutation behind otosclerosis. The most important treatment for hearing loss in otosclerosis is a stapedotomy surgery by which the fixated stapes footplate is reconstructed with a prosthesis.

SISÄLTÖ

1 JOHDANTO	5
1.1 Tutkimuksen tavoitteet.....	5
1.2 Tutkimuksen aineisto ja menetelmät	6
2 YLEISTÄ	7
2.1 Korvan anatomia	7
2.2 Kuuloaistimuksen syntyminen.....	9
2.3 Kuuloviat	10
3 OTOSKLEROOSI	11
3.1 Yleistä.....	11
3.2 Epidemiologia.....	11
3.3 Etiologia	12
3.3.1 Perinnöllisyys	12
3.3.2 Tuhkarokkovirus	17
3.3.3 Hormonit	18
3.4 Patogeneesi	18
3.5 Oirekuva ja diagnostiikka	19
3.5.1 Oirekuva	19
3.5.2 Diagnostiikka.....	20
3.5.3 Erotusdiagnostiikka	23
3.6 Hoito.....	24
3.6.1 Leikkaushoito	24
3.6.2 Kuulokoje- ja sisäkorvaistutehoito.....	25
3.6.3 Lääkehoito	25
4 POHDINTA	27
5 JOHTOPÄÄTÖKSET	29
LÄHTEET	30

1 JOHDANTO

Tässä kirjallisuuskatsauksessa pyrin keräämään yhteen otoskleroosin etiologiasta ja perinnöllisyydestä saatua tutkimustietoa. Tavoitteena on kartoittaa aihealueen uusimmat tutkimukset ja niiden löydökset. Kirjallisuuskatsauksen aiheena otoskleroosin etiologia ja perinnöllisyys ovat varsin ajankohtaisia, sillä uusia tutkimuksia etiologian selvittämiseksi tehdään jatkuvasti ja tämän myötä aiheesta saadaan uutta tutkimustietoa.

Otoskleroosi on sairaus, jonka etiologiaa ja perinnöllisyyttä tutkitaan jatkuvasti lisää, sillä edelleen sen tarkka etiologia on epäselvä. Tutkimuksissa on saatu viitteitä otoskleroosin etiologian liittyvän niin perinnöllisiin tekijöihin kuin ympäristötekijöihin. Otoskleroosin etiologiaa tutkittaessa sen etiologian taustalta on epäilty niin perinnöllisiä geenimutaatioita, hormonivaikutusta ja viruksia. Perimän osuutta otoskleroosin etiologiaan on tutkittu jo useampina vuosikymmeninä ja siitä on saatu jatkuvasti lisää tietoa. Kuitenkaan yksittäistä otoskleroosia selittävää geeniä tai geenivirhettä ei ole onnistuttu vielä löytämään. Todennäköisenä pidetään myös otoskleroosin etiologian monitekijäisyyttä, eli ympäristötekijöiden ja perimän yhteisvaikutusta.

1.1 Tutkimuksen tavoitteet

Kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli käydä läpi laajalti otoskleroosin perinnöllisyydestä tehtyjä tutkimuksia ja koota yhteen olennaisimmat tutkimustulokset. Tavoitteena on, että kirjallisuuskatsaus toimisi tiivistelmänä otoskleroosin perinnöllisyyden tutkimusten tämänhetkisistä löydöksistä.

1.2 Tutkimuksen aineisto ja menetelmät

Kirjallisuuskatsauksen aineistona käytettiin laajalti otoskleroosista julkaistuja artikkeleita ja muita kirjallisia lähteitä. Kirjallisuuskatsauksen aineistoa valitessa pyrkimys oli valikoida mukaan myös mahdollisimman tuoreita tutkimuksia, jotta kirjallisuuskatsaus olisi lähteiltään mahdollisimman ajantasainen. Menetelmänä käytettiin systemaattisen kirjallisuuskatsauksen menetelmiä. Aineiston keräämiseen käytettiin PubMed-, Google Scholar ja UEF Primo - hakukoneita.

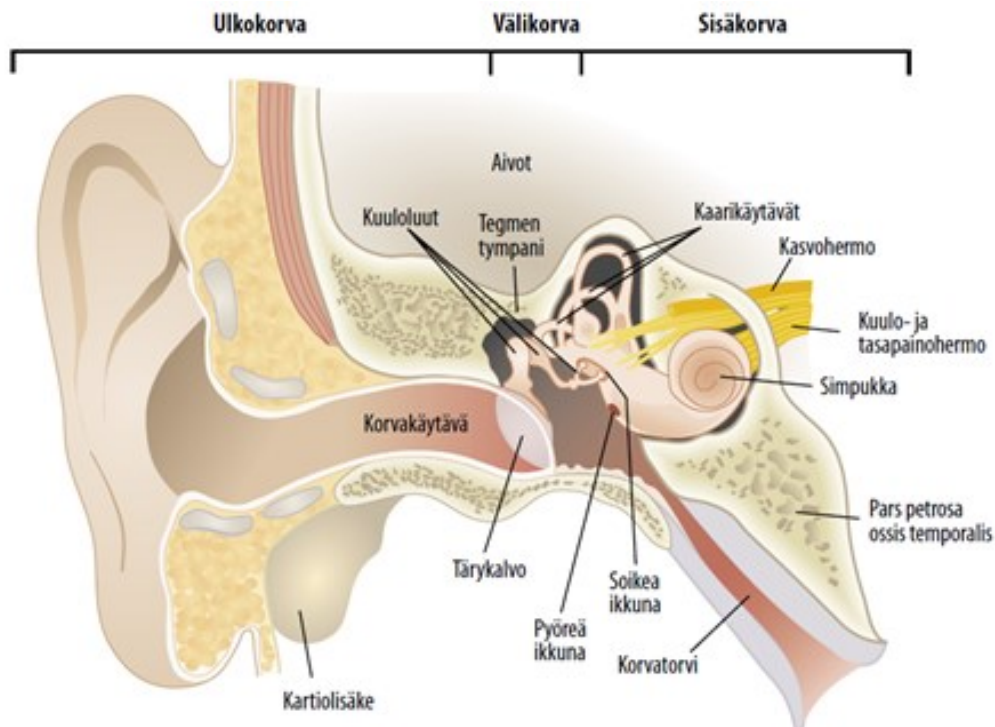
2 YLEISTÄ

2.1 Korvan anatomia

Korvan anatominen rakenne voidaan jakaa kolmeen eri osaan: ulkokorvaan, välikorvaan ja sisäkorvaan. Ulkokorvan muodostavat korvalehti ja korvakäytävä, jotka keräävät ilmasta ääniaaltoja tehokkaasti johdattaen ne kohti tärykalvoa ja välikorvan rakenteita. Tärykalvo erottaa ulko- ja välikorvan toisistaan. Ulkokorva johtaa keräämänsä ääniaallot tärykalvolle, jonka liikkeet välittävät ne välikorvan kuuloluuketjuun. Terve tärykalvo on tyypillisesti vaalean helmenharmaa, läpi-kuultava kalvo, jonka takaa on mahdollista hahmottaa välikorvan puolella tärykalvoon kiinnittyvän vasaran varren rakenteita. (Nuutinen 2011.)

Välikorva koostuu välikorvaontelon ja kartiolisäkkeen lokerikon muodostamasta ilmaontelosta, joka sijaitsee ohimoluun alueella. Välikorva yhdistyy nenänieluun korvatorven välityksellä. Välikorvaontelo eli täryontelo voidaan jakaa epitympaniumiin, mesotympaniumiin ja hypotympaniumiin. Välikorvassa sijaitsee kolmen kuuloluun ketju, joka koostuu vasarasta eli malleuksesta, alasisimesta eli incuksesta ja jalustimesta eli stapeksesta. Kuuloluuketju kiinnittyy tärykalvoon vasaralla ja johtaa ääniaallot kohti sisäkorvaa. Jalustimen levy kiinnittyy sisäkorvaan vievään soikeaan ikkunaan, josta se välittää ääniaallon väräh-telyn sisäkorvaan. Välikorvan ja sisäkorvan välillä on myös toinen aukko, pyöreä ikkuna, jonka peittona on vain ohut kalvorakenne. Välikorvassa sijaitsee myös kaksi kuuloluuketjuun kiinnittyvää lihasta, m. stapedius jonka tehtävänä on suo-jata korvaa kovilta ääniltä jäykistämällä kuuloluuketjua ja m. tensor tympani, joka lähinnä tukee tärykalvon ja kuuloluuketjun rakenteita. (Nuutinen 2011.)

Sisäkorvan rakenteet muodostuvat kalvomaisesta labyrintistä, joka sisältää intrasellulaarinessettä muistuttavaa endolymfaa ja jota ympäröi perilymfa, joka muistuttaa koostumukseltaan ekstrasellulaarinessettä. Kalvoisen labyrintin etuosa muodostaa simpukan, jossa sijaitsee kuuloelin eli Cortin elin. Kuuloelin itsessään muodostuu sisemmistä ja uloimmista karvasoluista. Sisäkarvasolut toimivat kuuloaistimuksen muodostuksessa, ulkokarvasolut taas säätelevät basiljaarimembraanin liikettä ja näin herkistävät ja tarkentavat kuuloaistimusta. Sisäkarvasolut ovat yhteydessä kuulohermorunkoon, jota pitkin kuuloaistimus etenee. Sisäkorvassa sijaitsee myös tasapainoelin, joka muodostuu kolmesta kaarikäytävästä, jotka aistivat pään kiertoliikkeitä ja kulmakiihtyvyyttä sekä kahdesta pääte-elimestä, utriculuksesta ja sacculuksesta, jotka aistivat suoraviivaista kiihtyvyyttä sekä pään asentoa. (Nuutinen 2011.)



Kuva 1. Korvan rakenne (Nuutinen 2011).

2.2 Kuuloaistimuksen syntyminen

Ulkokorva ja korvakäytävä keräävät ilmasta ääniaaltoja, jotka tärykalvolle päästään muuttuvat tärykalvon värähtelyksi. Tärykalvon värähtely liikuttaa kuuloluuketjua, alkaen tärykalvolle kiinnittyneestä vasarasta ja päättyen jalustimeen, joka välittää värähtelyn simpukan soikeaan ikkunaan. Soikean ikkunan värähtely saa aikaan aaltomaisen liikkeen simpukan sisällä olevassa nesteessä ja aaltoliike etenee läpi simpukan. Koska tärykalvo on soikeaa ikkunaa merkittävästi suurempi, noin 14:1, ja kuuloluuketjulla on vipuvaikutus, vahvistuu äänenpaine välikorvassa noin 18-kertaiseksi. Jos taas tärykalvo on rikkinäinen, ei sen värähtely ole yhtä voimakasta, mikä heikentää eteenpäin viedyn ääniaallon voimakkuutta ja vaimentaa näin aistittua äänenvoimakkuutta.

Ääniaaltoliikkeen saavuttaessa simpukassa sijaitsevan Cortin elimen sisäkarvasolut, niiden yläosat eli stereosiliat taipuvat aaltoliikkeen vaikutuksesta aiheuttaen karvasolun depolarisaation. Depolarisaatio välittyy sisäkarvasolujen alapuolella sijaitseviin afferentteihin hermopäätteisiin, jotka välittävät ääniaistimusta kohti kuulohermorunkoa. Cortin elimessä aaltoliikkeenä edennyt ääni muuttuu siis hermoimpulssiksi karvasolujen taipuessa. Kuulohermorunkoa pitkin ääniaistimus välittyy VIII-aivohermoa eli n. vestibulocochlearikseä pitkin aivorungon kautta isoaivojen ohimolohkon kuorikerroksella sijaitsevaan kuuloalueeseen, jossa varsinainen kuuloaistimus syntyy. (Nuutinen 2011; [https://www.kuuloliitto.fi/kuulo/kuulo-ja-kuulovammat/.](https://www.kuuloliitto.fi/kuulo/kuulo-ja-kuulovammat/))

2.3 Kuuloviat

Kuuloviat voidaan jakaa konduktiivisiin eli johtumistyyppisiin ja sensorineuraalisiin eli aistimistyyppisiin kuulovikoihin. Konduktiiviset kuuloviat johtuvat tyypillisesti kuuloluuketjun jäykistymisestä tai tärykalvon viallisuudesta. Konduktiivisiin kuulovikoihin kuuluvat esimerkiksi korvakäytävän tukkeutuminen, tärykalvon repeäman tai otiitin aiheuttamat kuulonalenemat, otoskleroosi ja harvinaisemmat kuuloviat kuten kuuloluuketjun katkoksesta johtuva kuulovika.

Sensorineuraalisissa kuulovioissa ongelma on kuuloaistimuksen synnyssä eikä ääniaallon johtumisessa. Tyypillisin sensorineuraalinen kuulovika on ikähuono-kuuloisuus eli presbyakuusi. Muita sensorineuraalisia kuulovikoja ovat esimerkiksi meluvamman aiheuttamat kuulonalenemat, vestibulaarischwannooma eli 8.aivohermon kasvaimesta johtuva kuulovika sekä etiologialtaan tuntematon ”äkillinen kuulon heikkeneminen”. On myös olemassa sekatyypisiä kuulovikoja, jossa yhdistyy sekä konduktiivinen että sensorineuraalinen kuulonalenema. (Lääkäriin käsikirja -verkkoaineisto: Kuulokäyrän tulkinta ja heikentynyt kuulo, luettu 17.1.2023.)

3 OTOSKLEROOSSI

3.1 Yleistä

Otoskleroosi eli otospongioosi on sisäkorvan luisen kapselin sairaus, jossa sisäkorvan alueelle alkaa muodostua luisia pesäkkeitä. Tämän seurauksena korvan kuuloluuketjuun kuuluva jalustin luutuu soikeaan ikkunaan aiheuttaen konduktiivisen eli johtumistyyppisen kuulovian jalustimen vapaan liikkuminen estyessä. Tyypillisesti otoskleroosi muodostuu sisäkorvassa soikean ikkunan etupuolella olevaan luuhun, josta osteokleroosipesäke leviää vähitellen kiinnittäen jalustimen soikean ikkunan etureunaan (Ramsay 2006). Otoskleroosi voi aiheuttaa myös sensorineuraalista (sisäkorvatyypistä) kuulonheikkenemää levitessään sisäkorvan simpukkaan, jolloin otoskleroottisesta sairaasta luusta epäillään erittyvän sisäkorvaa vahingoittavia proteolyttisiä ja hydrolyyttisiä entsyymejä (Ribari ym. 1987).

3.2 Epidemiologia

Otoskleroosi on etiologialtaan tuntematon sairaus, mutta siinä on todettu suvuttaista periytyvyyttä, jonka vuoksi mm. geenivirhettä epäillään aiheuttajaksi (Menger ja Tange 2003). Myös muita etiologisia tekijöitä on epäilty otoskleroosin mahdollisiksi aiheuttajiksi, tällaisia ovat esimerkiksi autoimmuunisairaudet, tulehdukset, tuhkarokkovirus sekä hormonit (Rudic ym. 2015). Kuitenkaan suoria syy-seuraussuhteita ei otoskleroosin ja minkään tietyn etiologisen tekijän välille ole vielä löydetty.

Otoskleroosi on suhteellisen yleinen etenevää konduktiivista kuulonheikkenemää aiheuttava sairaus ja sitä esiintyy noin 0.3-0.4%

valkoihoisesta aikuisväestöstä (Ealy ym. 2010). Otoskleroosia esiintyy myös japanilaisten sekä etelä-amerikkalaisten keskuudesta, insidenssi on noin puolet vaaleaihoiseen väestöön verrattuna (Rudic ym. 2015). Otoskleroosi on Suomen yleisin konduktiivista kuulovikaa aiheuttava etiologinen sairaus (Ramsay 2006).

Otoskleroosin kliininen ilmeneminen tapahtuu yleensä noin 30-40 vuoden iässä ja se on yleisempi naisilla kuin miehillä (Gordon 1989). Obduktioissa tehtyjen havaintojen perusteella otoskleroosiin sopivia pesäkkeisiä muutoksia sisäkorvan labyrinttikapselissa ilman taudin kliinistä ilmentymistä voi olla jopa 10%:lla väestöstä (Lääkäriin käsikirja -verkkoaineisto: Otoskleroosi, luettu 28.11.2022). Tutkimuksissa on todettu histologisten otoskleroosimuutosten olevan jopa viisi kertaa yleisempiä kuin varsinainen kliininen otoskleroosi (Schrauwen ym. 2009). Diagnoosi on yleensä kliininen, mutta esimerkiksi multidetektorinen CT (MDCT) -kuvaus voi joissain tapauksissa olla tarpeen (Molinero ym. 2016).

3.3 Etiologia

3.3.1 Perinnöllisyys

Otoskleroosin sairastuvuudella on todettu yhteyksiä sekä geneettisiin tekijöihin että ympäristön vaikutukseen. Otoskleroosin varsinainen etiologia on yhä epäselvä, mutta on ehdotettu, että siitä olisi olemassa perinnöllinen ja ei-perinnöllinen muoto. Tutkimuksissa on todettu, että 30-70%:lla otoskleroosipotilaiden sukulaisista on löydettävissä myös muita otoskleroosia sairastavia. (Crompton ym. 2019).

Otoskleroosin on osoitettu periytyvän autosomissa vallitsevasti. Geenivirheen ilmentyminen on kuitenkin epätäydellistä ja vaihtelevaa, minkä vuoksi otoskleroosi voi hypätä yli osasta sukupolvista ja kliinisesti sairastuneiden potilaiden tauti voi olla eriasteista (De Souza ym. 2014). Otoskleroosin periytyvyyden penetranssi on tutkimuksesta riippuen ollut 25-50 % (Mowart ym. 2018).

Otoskleroosista on todettu olevan myös monogeenisiä muotoja (Schrauwen ym. 2009). Tutkimalla kytkentäanalyysien avulla sukuja joissa otoskleroosia esiintyy, on otoskleroosi liitetty ainakin kahdeksaan suureen kromosomialueeseen: OTSC1, OTSC2, OTSC3, OTSC4 OTSC5, OTSC7, OTSC8 sekä OTSC10 (Schrauwen ym. 2011; Bittermann ym. 2014; Abdelfatah ym. 2022). Nämä kromosomialueet ovat varsin laajoja ja otoskleroosin kannalta merkittävimpiä geenejä ei vielä ole onnistuttu tarkasti paikantamaan eikä varsinaista otoskleroosia aiheuttavaa geenivirhettä ole onnistuttu löytämään.

KytKentäanalyysien avulla löydetyistä monogeenisistä kromosomialueista OTSC1 sijaitsee kromosomissa 15q25-q26 ja paikannettiin ensimmäisenä suuresta intialaisesta suvusta (Tomek ym. 1998). OTSC2 taas paikannettiin kromosomiin 7q34-36 tutkittaessa belgialaista perhettä (Van Den Bogaert ym. 2001). OTSC3 löydettiin kyproslaisesta suvusta ja se paikannettiin kromosomiin 6p21.3-22.3. OTSC3 on epäilty olevan mahdollisesti yhteyttä myös HLA-antigeeniassosiaatioon, jota on myös liitetty otoskleroosiin. (Chen ym. 2002). OTSC5-alue löytyi v.2004 alankomaalaisesta suvusta kromosomista 3q22-24^[1] (Van Den Bogaert ym. 2004). OTSC4 kromosomista 16q21-23.2 paikantui 2006 israelilaisesta perheestä (Brownstein ym. 2006). OTSC7 paikannettiin kromosomiin 6q13-16.1 kreikkalaisesta perheestä ja tässä tutkimuksessa nousi

esiin erityisen kiinnostavana COL1A1-geeni (Thys ym. 2007). OTSC8 löydettiin kromosomista 9p13.1–9q21.11 tutkittaessa tunisialaista otoskleroosisukua (Bel Hadj Ali ym. 2008). OTSC10 on uusin löydetty kromosomialue, se löytyi kromosomista 1q41-44 vuonna 2011 alankomaalaisesta suvusta (Schrauwen ym. 2011).

TAULUKKO 1. Otoskleroosiin liitettyjä kromosomialueita. Mukailtu artikkelista The Genetics of otosclerosis (Ealy ym. 2010; Abdelfatah ym. 2022).

Lokus	Kromosomi	Populaatio	Referenssit
OTSC1	15q25-q26	Intia Tunisia	Tomek ym. 1998 Drira ym. 1999
OTSC2	7q34-q36	Belgia	Van Den Bogaert ym. 2001
OTSC3	6p21.3-p22.3	Kypros	Chen ym. 2002
OTSC4	16q22.1-q23.1	Israel	Brownstein ym. 2006
OTSC5	3q22-q24 ^{SEP}	Alankomaat	Van Den Bogaert ym. 2004
OTSC7	6q13-q16.1	Kreikka	Thys ym. 2007
OTSC8	9p13.1-q21.11	Tunisia	Bel Hadj Ali ym. 2008
OTSC10	1q41-q44	Alankomaat	Schrauwen ym. 2011

Otoskleroosin aiheuttajan osalta on tutkittu runsaasti myös muita mahdollisia geenimutaatioita. Otoskleroosin geneettisissä tutkimuksissa vain yhteys geeneihin TGF- β 1 (transforming growth factor β 1), BMP2 ja BMP4 on onnistuttu toistamaan vakuuttavasti. Tutkimuksissa on ilmennyt erityisesti geenin TGF- β 1 ja sitä signaloivien geenien merkitys otoskleroosin patogeneesissä ja ilmenemisessä. (Tange 2019.) TGF- β 1 on sytokiini, joka mukana säätelemässä useita solujen merkittäviä prosesseja, kuten solujen proliferaatiossa ja erilaistumisessa. TGF- β 1 osallistuu olennaisesti niin osteoblastien kuin osteoklastien solulinjojen säätelyyn. TGF- β 1:lla on myös merkittävä rooli niin kypsän luun muodostumisessa kuin luukudoksen resorptiossakin (Tavernier ym. 2022.)

Otoskleroosin yhteydessä on tutkittu myös tyypin 1 kollageeniä koodaavaa geeniä eli COL1A1:ta. COL1A1 liittyen löydettiin etiologinen yhteys lieviin tyypin I osteogenesis imperfecta -tapauksiin ja muutamiin kliinisiin osteokleroosin ilmentymiin (Menger ja Tange 2003). On osoitettu, että pieni määrä kliinisistä otokleroositapauksista voi liittyä COL1A1-geenin mutaatioon (De Souza 2014). Yhteistä COL1A1-, TGF- β 1-, BMP2- ja BMP4 -geeneille on niiden rooli sisäkorvan luisten rakenteiden kehityksessä ja luun uudismuodostuksessa. Kuitenkin saatu näyttö näiden geenien vaikutuksesta otoskleroosin patologiassa on varsin pientä (Schrauwen ym. 2009).

Kromosomissa 7q22.1 sijaitsevaa RELN-geeniä on tutkittu otoskleroosin yhteydessä hiirillä ja ihmisillä käyttämällä kerättyjä dna-näytteitä ja tekemällä näistä GWA-tutkimuksia eli genomien laajuisia tutkimuksia, joista pyrittiin löytämään nukleotidipolymorfismeja (SNP) (Schrauwen ym. 2009). RELN koodaa ekstrasellulaarisen väliaineen proteiinia Reeliniä, joka on tärkeää

aivojen kehityksessä ja synapsien muovautumisessa (Tavernier ym. 2022). RELN-geenin vaikutusta on onnistuttu löytämään ihmisen kuuloluuketjun jalustimesta. Tutkimuksissa on saatu viitteitä siitä, että useampi kuin yksi RELN-variantti voisi olla yhteydessä otoskleroosin syntyyn, mutta selkeää merkitystä otoskleroosin patogeneesiin ei ole onnistuttu osoittamaan (Schrauwen ym. 2009).

SERPINF1-geenin mutaatioita on löydetty familiarista otoskleroosia sairastavilta, mutta tutkimuksissa ei ole löydetty riittävästi muita yhteyksiä otoskleroosiin (Valgaeren ym. 2019). Uudemmissa tutkimuksissa on löydetty myös muita otoskleroosin osalta kiinnostavia patogeenisiä geenivariantteja kuten MEPE ja ACAN (Tavernier ym. 2022).

Rämön ym. (2023) genomilaajuinen tutkimus on yksi uusimmista laajoista otoskleroosin perinnöllisyyden genetiikkaa selvittävistä tutkimuksista. He onnistuivat paikantamaan 18 otoskleroosiin liittyvää kromosomilokusta, joista peräti 15 oli uusia aikaisemmin paikantamattomia. Aikaisemmin löydetyistä he onnistuivat toistamaan RELN-lokuksen sekä kahden kandidaattigeenin (TGF- β 1 ja MEPE) yhdistämisen otoskleroosiin. Merkittävällä määrällä näistä otoskleroosiin yhdistetyistä geeneistä on yhteyksiä myös muihin luuston sairauksiin. Esimerkiksi TGF- β 1:n mutaatioilla on tutkitusti yhteyksiä diafyysin dysplasioihin ja myös muilla TGF- β -geeniperheen mutaatioilla on todettu yhteyksiä eriasteisiin luuston sairauksiin.

TAULUKKO 2. Otoskleroosiin liitettyjä geenivirheitä.

Otoskleroosiin liitettyjä geenivirheitä	Referenssi
TGF- β 1	Tange 2019
BMP2	Ealy ym. 2014; Tange 2019
BMP4	Ealy ym. 2014; Tange 2019
COL1A1	Menger ja Tange 2003
RELN	Schrauwen ym. 2009
SERPINF1	Valgaeren ym. 2019
MEPE	Schrauwen ym. 2019; Tavernier ym. 2022
ACAN	Schrauwen ym. 2019; Tavernier ym. 2022

3.3.2 Tuhkarokkivirus

Tuhkarokkivirus on RNA-virus, joka kuuluu paramyoksoviruksiin. Tuhkarokon yhteyttä otoskleroosiin on selvitetty useissa tutkimuksissa ja osalta otoskleroosia sairastavista potilaista on onnistuttu eristämään tuhkarokkiviruksen osia kuuloluuketjun jalustinluusta vielä varsinaisen tuhkarokkoinfektion parantumisen jälkeen. (Sagar ym. 2020.) Tuhkarokon CD46-reseptoreita on havaittu kohonneita määriä niiden otoskleroosipotilaiden korvista, jotka ovat aikaisemmin sairastaneet tuhkarokon (Karosi ym. 2007; Liktor ym. 2013). On esitetty, että tuhkarokkivirusinfektio voi mahdollisesti altistaa otoskleroosin patogeneettisen prosessin käynnistymiselle, jos potilaalla on myös muita otoskleroosin riskitekijöitä, kuten geneettinen alttius tai autoimmuunitausta. Tuhkarokkorokotusten käyttö on vähentänyt

otoskleroosin ilmaantuvuutta, mikä viittaa myös tuhkarokon ja otoskleroosin väliseen yhteyteen. (Sagar ym. 2020.)

3.3.3 Hormonit

Otoskleroosia esiintyy merkittävästi useammin naisilla kuin miehillä, lähestulkoon 2:1 suhteessa. Tämän vuoksi on esitetty, että estrogeenillä olisi mahdollisesti osuutta otoskleroosin etiologiassa. On arvioitu, että erityisesti raskauden aikainen estrogeenitason nousu altistaisi otoskleroosin patologisen prosessin käynnistymiselle ja kuulon heikentyminen on yhdistetty usein raskauteen, mutta selvää tutkimusnäyttöä tästä ei ole saatu (Macielak ym. 2021).

3.4 Patogeneesi

Otoskleroosi on pesäkesairaus, jonka ilmaantuminen rajoittuu sisäkorvan luiseen labyrinttikapseliin. Pääasiallinen patogeneettinen mekanismi otosklerooissa on luisten pesäkkeiden syntyminen, ja nämä kiinnittävät jalustinta soikeaan ikkunaan heikentäen kuuloa ja aiheuttaen konduktiivista kuulovikaa. Joissain tapauksissa on myös huomattu, että laajat otoskleroosimuutokset voivat ylettyä myös simpukan sisäpuolen seinämiin aiheuttaen sensorineuraalista kuulonalenemaa. Otoskleroosin patogeneettinen prosessi jakautuu kahteen vaiheeseen: aktiiviseen otospongioottiseen vaiheeseen, jossa päärooli on luun reabsorptiolla, jolloin osteoklastien aktiivisuus on normaalia suurempaa ja otoskleroottiseen vaiheeseen, jossa uudisluumuodostumisen myötä syntyy otoskleroosille tyypillisiä pesäkemuutoksia. Otoskleroottisissa pesäkkeissä tyypilli-

sesti yhdistyvät luun reabsorption alueet, uudisluun muodostuminen, verisuonien proliferaatio sekä fibroottinen tukikudos. (Ramsay 2006; De Souza ym. 2014).

Otoskleroosi voidaan jakaa patogeneettisten muutosten perusteella eri tyyppeihin. Histologisessa otoskleroosissa temporaaliluusta on löydettävissä histologisia otoskleroosimuutoksia, mutta ne eivät aiheuta potilaalle kliinisiä oireita sijaintinsa vuoksi. Otoskleroosin yleisimmässä ilmentymistyyppissä eli fenestraalisessa otoskleroosissa kuulonalenema syntyy luisien pesäkkeiden kiinnittäessä jalustinta soikeaan ikkunaan aiheuttaen näin konduktiivista kuulon heikentymistä. Arviolta 81-95% kliinisistä otoskleroositapauksista aiheutuvat fenestraalisesta otoskleroosista. Kokleaarisisä otoskleroosissa otoskleroosimuutoksia esiintyy luisessa labyrintissä synnyttäen sensorineuraalisen kuulovian, mutta varsinaista jalustimen kiinnittymistä soikeaan ikkunaan ei tapahdu. Viimeisessä otoskleroosityypissä kuulovika syntyy, kun otospongioosipesäkkeistä leviää proteolyttisiä entsyymeitä, jotka vahingoittavat sisäkorvaa. Tällöin kuulovika on yleensä sekamuotoinen, eli sisältää piirteitä sekä konduktiivisesta että sensorineuraalisesta kuuloviasta. (Wiatr A ym. 2021; De Souza ym. 2014).

3.5 Oirekuva ja diagnostiikka

3.5.1 Oirekuva

Tyypillisimmin otoskleroosi aiheuttaa vähitellen kehittyvän konduktiivisen kuulovian. Koska otoskleroosipesäkkeet kehittyvät vuosien saatossa kiinnittäen vähitellen jalustinta soikeaan ikkunaan, oireet ilmenevät tyypillisesti vasta noin 30-40 vuoden iässä (Nuutinen 2011). Noin 70-80 % tapauksista kuulovika on

molemminpuolinen, eli otoskleroottisia muutoksia esiintyy molemmissa korvissa. Yleensä otoskleroottiset muutokset etenevät korvissa eri tahtia, joten kuulovika ei ole korvissa symmetrinen.

Otoskleroosin yhteydessä on joissain tapauksissa kuvattu myös sensorineuraalista kuulovikaa. Arviolta 10% kliinistä otoskleroosia sairastavista kehittää myös sensorineuraalisen kuulovian (Schrauwen ym, 2009). Muita mahdollisia otoskleroosin aiheuttamia oireita ovat tinnitus ja erilaiset lievät tasapainon häiriöt (Ramsay 2006). Tinnitus on otoskleroosipotilailla melko yleistä ja se ilmenee yleensä matalaäänisenä kohinana. Tasapaino-ongelmia on potilaista noin 10 %:lla (Lääkäriin käsikirja -verkkoaineisto: Otoskleroosi, luettu 17.1.2023).

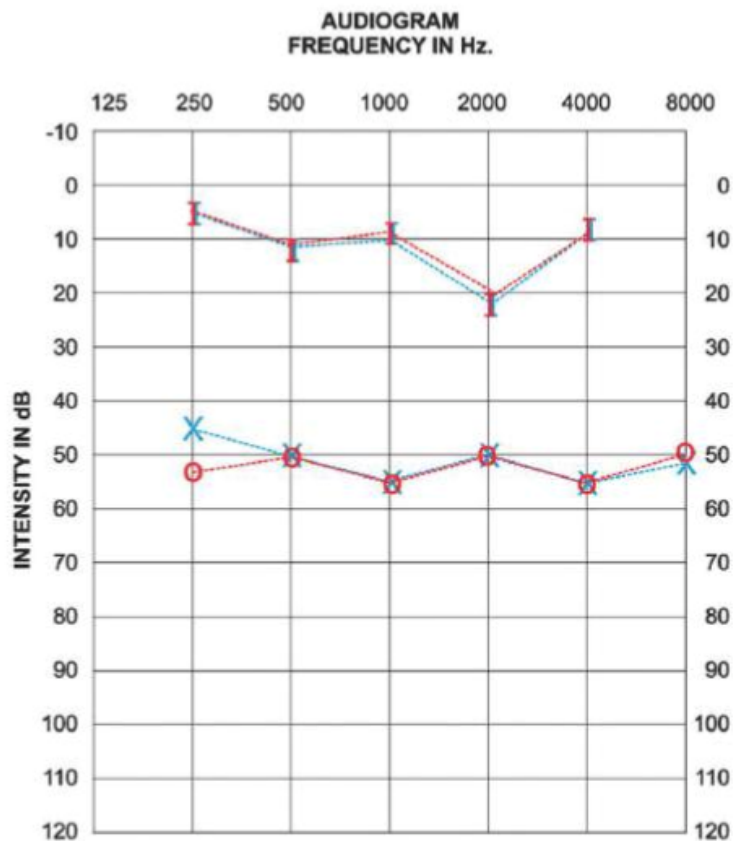
3.5.2 Diagnostiikka

Otoskleroosia tulisi epäillä keski-ikää lähestyvällä potilaalla, jonka tärykalvot ovat normaalit, mutta hänellä on etenevä konduktiivinen kuulonalenema. Olen-naista on poissulkea mahdolliset muut kuulovian aiheuttajat sekä potilaan sukutaustasta, onko suvussa esiintynyt muilla etenevää kuulovikaa tai muuta epäselvempää huonokuuloisuutta jo keski-ikäisillä. (Nuutinen 2011).

Äänirautakokeet (C¹-ääniraudalla) erottelevat hyvin konduktiiviset ja sensorineuraaliset kuuloviat toisistaan. Konduktiivisessa kuuloviassa Rinnen testi on negatiivinen ja Weber lateralisoituu sairaan korvan puolelle, kun taas sensorineuraalisessa Rinnen testi on aina normaali eli positiivinen ja Weber lateralisoituu terveelle puolelle. Otoskleroosissa on kyse konduktiivisesta kuuloviasta, eli otoskleroosipotilailla Rinnen testi on negatiivinen ja Weber lateralisoituu sairaaseen korvaan. Normaalit äänirautakokeet eivät viittaa otoskleroosiin (Lääkäriin

käsikirja -verkkoaineisto: Kuulokäyrän tulkinta ja heikentynyt kuulo, luettu 17.1.2023).

Audiometriassa otoskleroosipotilailla on havaittavissa mataliin taajuuksiin painottuvaa konduktiivista kuulonalenemaa. Audiogrammin luujohtomittauksissa on kliinistä otoskleroosia sairastavilla usein todettavissa 2 kHz kohdalla niin sanottu Carhartin kuoppa (Wiatr A ym. 2021; De Souza ym. 2014). Jalustimen täydellinen kiinnittyminen soikeaan ikkunaan aiheuttaa noin 50 dB kuulonaleneman (Ramsay 2006). Impedanssimittauksessa stapedeusrefleksiä ei tule esiin, jos jalustin on otoskleroosimuutosten vuoksi kiinnittynyt soikeaan ikkunaan (Ramsay 2006).



Kuva 1. Audiogrammi, jossa nähdään molempien korvien kohtalainen kuulonalenema sekä otoskleroosille tyypillinen Carhartin kuoppa 2000 Hz kohdalla puhtasääni audiogrammissa (De Souza ym. 2014).

Otoskleroosin diagnostiikassa voidaan käyttää tietokonetomografiaa ja magneettikuvantamista. Otoskleroosin fenestraalisessa muodossa otoskleroosin aiheuttamat patologiset luukudokset tai fibroosit voivat näkyä TT-kuvantamisessa harventumana soikean ikkunan seudulla. Myöhemmässä vaiheessa soikean ikkunan ympäriltä on mahdollista havaita myös skleroottisia muutoksia. Koklearisessa otoskleroosissa TT-kuvantamisessa voi harventuman havaita simpukan ympäristöstä. Muutokset TT-kuvissa voivat tulla esiin vasta selvästi kuulon alentumisen jälkeen, joten varhaisessa diagnostiikassa siitä ei ole

juuri apua. Magneettikuvantaminen on löydöksiltään selvästi heikompi otoskleroosin diagnostiikassa verrattuna tietokonetomografiaan, mutta erityisissä kokleaarisisä tapauksissa MRI-kuvantamista voidaan käyttää diagnostiikan tarkentamisen apuvälineenä, kun arvioidaan sisäkorvan nestetilän arpeutumista ja luutumista (Ilkko ym. 2000; De Souza ym. 2014).

3.5.3 Erotusdiagnostiikka

Osteogenesis imperfecta ja Pagetin tauti eli osteitis deformans ovat tärkeimmät otoskleroosin erotusdiagnostiikassa huomioitavat sairaudet. Osteogenesis imperfecta pitää sisällään ryhmän erilaisia perinnöllisiä sairauksia, jotka haurastuttavat luustoa (Orphanet: Osteogenesis imperfecta). Osteogenesis imperfecta voi aiheuttaa samankaltaisen konduktiivisen kuulovian kuten otoskleroosi ja sen hoito tapahtuu samoin periaattein. COL1A1-geeni, jolla on epäilty olevan roolia otoskleroosin etiologiassa vaikuttaa myös osteogenesis imperfektan 1-tyyppin taudissa (Ramsay 2006). Pagetin tauti taas on paikallinen luuston aineenvaihduntasairaus, jossa luustossa tapahtuu nopeaa paikallista resorptiota ja uudisluumuodostusta. Tyyppipaikat Pagetin taudin esiintymiselle ovat kallon luut, selkäranka, lantio ja alaraajojen pitkät luut (Lääkärin käsikirja -verkkoaineisto: Pagetin tauti luustossa).

3.6 Hoito

3.6.1 Leikkaushoito

Otoskleroosin tärkein hoitomuoto on leikkaus, jossa pyritään korjaamaan jalustimen kiinnittymisen aiheuttamaa johtumisestettä. Käytössä on kaksi eri leikkausmenetelmää. Stapedektomiassa jalustin poistetaan, soikea ikkuna peitetään kudossiirteellä ja jalustimen tilalle asetetaan proteesi alasimen ja soikean ikkunan välille. Nykyisin käytetään pääasiassa stapedotomiaa, jossa jalustimen haarat poistetaan, jalustimen levy jätetään paikalleen ja levyyn tehdään reikä. Alasimen pitkään haarakkeeseen kiinnitetään mäntäproteesi korvaamaan jalustimen toimintaa ja johtamaan ääntä eteenpäin kuuloluuketjusta soikeaan ikkunaan. Jos otoskleroosi on aiheuttanut sensorineuraalisen kuulovian, ei leikkauksesta ole tämän hoidossa hyötyä. (Ramsay 2006; Kösling ym. 2020).

Leikkaushoidon tarve päätetään aina yksilöllisesti korva-, nenä- ja kurkkutautien erikoislääkärin arvion mukaan. Yhtenäisten kiireettömän hoidon perusteiden (Laitakari ym. 2019) mukaan seuraavat kriteerit tulee täytyä, jotta leikkaushoitoa harkitaan: Audiometriassa ilmajohtokynnyksen keskiarvon 0,5, 1 ja 2 kHz taajuuksilla tulee olla 30 dB tai huonompi, johtumisvian tulee olla tästä ainakin 15 dB ja Rinnen testi on negatiivinen, sekä potilas haluaa mieluummin leikkaushoidon kuin kuulokojehoidon.

Otoskleroosin leikkaushoidolla saavutetaan yleensä varsin hyvät tulokset. Stapedotomialla johtumisviastasta syntynyt kuulonalenema korjaantuu yli 80% potilaista lähelle normaalia kuuloa ja tinnitus helpottaa noin 80%:lla (Lääkärin käsikirja -verkkoaineisto: Otoskleroosi).

3.6.2 Kuulokoje- ja sisäkorvaistutehoito

Kuulokojehoito toimii suurella osalla otoskleroosipotilaista, joille otoskleroosi ei ole aiheuttanut sensorineuraalista kuulovikaa. Kuulokojeella pystytään monissa tapauksissa saavuttamaan arkielämässä riittävä kuulo (Lääkärin käsikirja -verkkoaineisto: Otoskleroosi). Sisäkorvaistutehoitoa harkitaan otoskleroosipotilaille, joilla on vaikea-asteinen kuulovika ja stapedotomialeikkauksen ja kuulokojehoidon yhteistulos jää riittämättömäksi (Lääkärin käsikirja -verkkoaineisto: Otoskleroosi). Sisäkorvaistutehoitoa voidaan käyttää myös potilailla, joille otoskleroosi on aiheuttanut sensorineuraalisen kuulovian (Dumas ym. 2018).

3.6.3 Lääkehoito

Ainakaan vielä ei ole löydetty lääkehoitoa, joka estäisi otoskleroosipesäkkeiden muodostumista tai hoitaisi otoskleroosista johtuvaa konduktiivista kuulovikaa. Etenevissä otoskleroosin aiheuttamissa sensorineuraalisissa kuulovioissa on kokeiltu suuriannoksisia fluorideja ja bisfosfonaatteja, mutta näyttöä niiden pitkäaikaisesta tehosta ei juuri ole (Lääkärin käsikirja -verkkoaineisto: Otoskleroosi). Otoskleroosin hoidossa käytetyt lääkkeet ovat inaktivoineet aktiivisia otoskleroosipesäkkeitä ja näin hidastaneet taudin etenemistä, mutta ne eivät paranna jo syntyneitä otoskleroosipesäkkeitä (De Souza ym. 2014).

Natriumfluoridihoito on otoskleroosin lääkehoidoista ensisijainen vaihtoehto. Fluoridihoidolla on pyritty inaktivoimaan osteokleroosipesäkkeitä ja näin hillitsemään niiden kasvua. Bisfosfonaatteja on käytetty otoskleroosipotilaille, joille fluoridien käyttö on ollut vasta-aiheista. Bisfosfonaatit vähentävät osteoklastien aktiivisuutta ja näin hidastavat otoskleroosin kehittymistä. (De Souza ym. 2014).

Suomessa lääkehoitoja käytetään vähän ja huolellisesti harkiten vain yksittäistapauksissa.

4 POHDINTA

Kirjallisuuskatsauksessa olen pyrkinyt tutustumaan laajalti eri lähteisiin kirjallisuuskatsauksen aihepiiriin liittyen. Tietoa ja lähteitä kerätessä olen pyrkinyt painottamaan lähteitä, jotka tukevat kirjallisuuskatsauksen aihepiiriä mahdollisimman hyvin. Kirjallisuuskatsausta tehdessäni käytin useita eri tietokantoja ja hain niistä toistetusti aihealueeseen liittyviä lähteitä eri hakusanojen yhdistelmiä hyväksi käyttäen. Koska kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli kerätä uusin tieto otoskleroosin etiologiaan ja periytymiseen liittyen, pyrin käyttämään kirjallisuuskatsauksessa myös mahdollisimman uusia lähteitä ja tutkimuksia.

Otoskleroosin etiologian taustalta on löydetty useita mahdollisia aiheuttajia, mutta yksiselitteisiä päätelmiä sen etiologiasta ei ole voitu vielä tehdä. Otoskleroosi on yhdistetty niin perinnöllisiin tekijöihin, geenimutaatioihin, viruksiin kuin hormoneihin. Otoskleroosin etiologian selvittäminen vaatii vielä lisää tutkimuksia. Se on sairaus, jota esiintyy laajalti ympäri maailmaa, ja otoskleroosia sairastavia sukuja on tutkittu laajalti. Myös Suomessa tunnetaan ainakin yksi otoskleroosisuku, jonka perimää on kertaalleen selvitelty.

Perinnöllisyyden osalta otoskleroosi on yhdistetty tähän mennessä kahdeksaan suureen kromosomialueeseen: OTSC1, OTSC2, OTSC3, OTSC4, OTSC5, OTSC7, OTSC8 ja OTSC10 (Schrauwen ym. 2011; Bittermann ym. 2014). Otoskleroosin kannalta merkittävimpiä geenejä ei kuitenkaan ole onnistuttu vielä paikantamaan. Geenialueista OTSC6 ja OTSC9 liittyvät tutkimukset ovat vielä julkaisemattomia. Tutkittaessa yksittäisten geenimutaatioiden osuutta otoskleroosin etiologiassa on onnistuttu löytämään jonkinlainen yhteys ainakin COL1A1-, RELN-, SERPINF1, MEPE- ja ACAN -geeneistä. Yhteys tuhkarokkovirukseen on

havaittu otoskleroosipotilaiden korvista löytyneiden lisääntyneiden tuhkarokkoviruksen CD46-reseptoreiden määrän perusteella (Karosi ym. 2007; Liktor ym. 2013). Hormoneista eritoten estrogeenilla vaikuttaa olevan joissain tapauksissa rooli otoskleroosin etiologiassa, sillä otoskleroosi on selvästi yleisempi naisilla kuin miehillä (Macielak ym. 2021). Uusimpia laajoja otoskleroosin perimää selvittäneitä tutkimuksia on Rämön ym. (2023) genomilaajuinen tutkimus, jossa onnistuttiin paikantamaan 15 uutta aikaisemmin paikantamatonta kromosomilokusta. Tulevaisuudessa tarvitaan lisää koko genomin laajuisia selvityksiä, jotta otoskleroosin etiologiaan ja perinnöllisyyteen saataisiin tarkempaa tutkimusnäyttöä.

5 JOHTOPÄÄTÖKSET

Otoskleroosin sairastuvuudella on osoitettu olevan yhteyksiä niin perinnöllisiin tekijöihin kuin ympäristön vaikutukseen. Otoskleroosin varsinainen etiologia on yhä epäselvä, mutta ainakin osassa tapauksista otoskleroosin on osoitettu periytyvän autosomissa vallitsevasti. Otoskleroosista on todettu myös monogeenisiä muotoja ja se on liitetty ainakin kahdeksaan suureen kromosomialueeseen: OTSC1, OTSC2, OTSC3, OTSC4, OTSC5, OTSC7, OTSC8 sekä OTSC10. Yksittäisten geenimutaatioiden osalta otoskleroosi on liitetty vakuuttavasti COL1A1-, TGF- β 1-, BMP2- ja BMP4 -geeneihin. Otoskleroosin perinnöllisyyden selvittäminen vaatii kuitenkin yhä lisää tutkimuksia, sillä vaikka vahvoja viitteitä eri periytymistavoista on jo saatu, ei taudin perinnöllisyyttä ja siihen liittyviä tekijöitä ole vielä pystytty täysin varmistamaan.

LÄHTEET

- Abdelfatah N, Mostafa AA, French CR, Doucette LP, Penney C, Lucas MB ym. A pathogenic deletion in Forkhead Box L1 (FOXL1) identifies the first otosclerosis (OTSC) gene. *Hum Genet.* 2022 Apr;141(3-4):965-979.
- Bittermann AJ, Wegner I, Noordman BJ, Vincent R, van der Heijden GJ, Grolman W. An introduction of genetics in otosclerosis: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014 Jan;150(1):34-9.
- Crompton M, Cadge BA, Ziff JL, Mowat AJ, Nash R, Lavy JA ym. The Epidemiology of Otosclerosis in a British Cohort. *Otol Neurotol.* 2019 Jan;40(1):22-30.
- De Souza C, Goycoolea MV, Sperling N. *Otosclerosis: Diagnosis, Evaluation, Pathology, Surgical Techniques, and Outcomes*, Plural Publishing, Incorporated, San Diego. 2014.
- Dumas AR, Schwalje AT, Franco-Vidal V, Bébéar JP, Darrouzet V, Bonnard D. Cochlear implantation in far-advanced otosclerosis: hearing results and complications. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2018 Oct;38(5):445-452.
- Ealy M, Smith RJ. The genetics of otosclerosis. *Hearing Research.* 2010;266:70-4.
- Gordon MA. The genetics of otosclerosis: a review. *Am J Otol.* 1989;10:426-38
- Gredilla MJ, Mancheño LM, Santamaría GN, Arévalo GN, Grande BM. Update on the imaging diagnosis of otosclerosis. *Radiologia.* 2016 Jul-Aug;58(4):246-56.

Hirvonen T, Otoskleroosi, Lääkäriin käsikirja -verkkoaineisto (päivitetty 2.12.2019), <https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/ltk/article/ykt00981>

Ilkko E, Löppönen H, Tervonen O, Pyhtinen J, Karhula V. Korvan kuvantaminen. Duodecim 2000;116(3):265-273

Job K, Wiatr A, Awada H, Wiatr M. Retrospective Study of 157 Patients with Otosclerosis to Evaluate Association Between Carhart Notch on the Preoperative Bone-Conduction Audiogram and Postoperative Hearing and Balance Evaluated by the Vestibular Disorders Activities of Daily Living Scale. Med Sci Monit. 2023 Jan 28;29:e939255.

Karosi, T., Jokay, I., Konya, J., Petko, M., Szabo, L.Z., Sziklai, I., 2007. Expression of measles virus receptors in otosclerotic, non-otosclerotic and in normal stapes footplates. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 264, 607–613.

Kokkonen, J, Kuulokäyrän tulkinta ja heikentynyt kuulo, Lääkäriin käsikirja – verkkoaineisto (päivitetty 7.1.2020), <https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/ltk/article/ykt00979>

Kuuloliitto ry: Kuuleminen (luettu 15.3.2023) <https://www.kuuloliitto.fi/kuulo/kuulo-ja-kuulovammat/>,

Kösling S, Plontke SK, Bartel S. Imaging of otosclerosis. Rofo. 2020 Aug;192(8):745-753.

Laitakari, Löppönen, Luotonen. Yhtenäiset kiireettömän hoidon perusteet 29.3.2019. Huonokuuloisuus (korva-, nenä- ja kurkkutaudit).

Liktor B, Csomor P, Karosi T. Detection of otosclerosis-specific measles virus receptor (cd46) protein isoforms. ISRN Otolaryngol. 2013 Jun 20;2013:479482.

Lääkärin käsikirja -verkkoaineisto: Pagetin tauti luustossa (osteitis deformans), luettu 21.2.2023.

Macielak RJ, Marinelli JP, Totten DJ, Lohse CM, Grossardt BR, Carlson ML. Pregnancy, Estrogen Exposure, and the Development of Otosclerosis: A Case-Control Study of 1196 Women. Otolaryngol Head Neck Surg. 2021 Jun;164(6):1294-1298.

McKenna MJ, Kristiansen AG, Bartley ML, Rogus JJ, Haines JL. Association of COL1A1 and otosclerosis: evidence for a shared genetic etiology with mild osteogenesis imperfecta. The American Journal of Otology. 1998 Sep;19(5):604-610.

Menger DJ, Tange RA. The aetiology of otosclerosis: a review of the literature. Clin Otolaryngol Allied Sci. 2003;28:112-20.

Mowat AJ, Crompton M, Ziff JL, Aldren CP, Lavy JA, Saeed SR ym. Evidence of distinct RELN and TGFB1 genetic associations in familial and non-familial otosclerosis in a British population. Hum Genet. 2018 May;137(5):357-363.

Nuutinen J. Kuva. Korva-, nenä- ja kurkkutaudit ja foniatrian perusteet. Helsinki: Korvatieto Oy 2011, sivut 15-24, 69

Orphanet –artikkeli orp01523 (088.100): Osteogenesis imperfecta. 2019. Luettu 21.2.2023.

Ramsay H. Otoskleroosi. *Duodecim* 2006;122(15):1872-7

Ribári O, Sziklai I, Kiss GJ. Proteolytic enzymes in otosclerosis. Significance of proteolytic enzymes in otosclerotic bone remodelling. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1987;49:282-6.

Rudic M, Keogh I, Wagner R, Wilkinson E, Kiros N, Ferrary E, Sterkers O, Bozorg Grayeli A, Zarkovic K, Zarkovic N. The pathophysiology of otosclerosis: Review of current research. *Hear Res.* 2015 Dec;330(Pt A):51-6.

Rämö JT, Kiiskinen T, Seist R, Krebs K, Kanai M, Karjalainen J ym. Genome-wide screen of otosclerosis in population biobanks: 27 loci and shared associations with skeletal structure. *Nat Commun.* 2023 Jan 18;14(1):157.

Sagar PR, Shah P, Bollampally VC, Alhumaidi N, Malik BH. Otosclerosis and Measles: Do Measles Have a Role in Otosclerosis? A Review Article. *Cureus.* 2020 Aug 21;12(8):e9908.

Schrauwen I, Ealy M, Huentelman MJ, Thys M, Homer N, Vanderstraeten K ym.

A genome-wide analysis identifies genetic variants in the RELN gene associated with otosclerosis. *Am J Hum Genet.* 2009 Mar;84(3):328-38.

Schrauwen I, Weegerink NJ, Fransen E, Claes C, Pennings RJ, Cremers CW ym. A

new locus for otosclerosis, OTSC10, maps to chromosome 1q41-44. *Clin Genet.* 2011 May;79(5):495-7.

Schrauwen I, Valgaeren H, Tomas-Roca L, Sommen M, Altunoglu U, Wesdorp M

ym. Variants affecting diverse domains of MEPE are associated with two distinct bone disorders, a craniofacial bone defect and otosclerosis. *Genet Med.* 2019 May;21(5):1199-1208.

Tange, R. A. *A Treatise on Otosclerosis and Its Treatment.* Kugler Publications, 2019.

Tavernier LJM, Vanpoucke T, Schrauwen I, Van Camp G, Fransen E. Targeted

Resequencing of Otosclerosis Patients from Different Populations Replicates Results from a Previous Genome-Wide Association Study. *J Clin Med.* 2022 Nov 26;11(23):6978.

Valgaeren H, Sommen M, Beyens M, Vandeweyer G, Schrauwen I, Schepers A

ym. Insufficient evidence for a role of SERPINF1 in otosclerosis. *Mol Genet Genomics.* 2019 Aug;294(4):1001-1006.

Van Den Bogaert K, Govaerts PJ, Schatteman I, Brown MR, Caethoven G, Offeciers FE ym. A second gene for otosclerosis, OTSC2, maps to chromosome 7q34-36. *Am J Hum Genet.* 2001 Feb;68(2):495-500.

Wiatr A, Składzień J, Strek P, Wiatr M. Carhart Notch-A Prognostic Factor in Surgery for Otosclerosis. *Ear Nose Throat J.* 2021 May;100(4):NP193-NP197.