

# Fenotypy uszkodzeń słuchu zależnych od wieku u ludzi

## Human audiometric phenotypes of age-related hearing loss

JUDY R. DUBNO, RICHARD A. SCHMIEDT, MARK A. ECKERT, FU-SHING LEE, LOIS J. MATTHEWS

Medical University of South Carolina, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Charleston, South Carolina 29425 USA

**Wprowadzenie.** Ubytki słuchu spowodowane wiekiem (presbycusis) są trudnym problemem do badania ze względu na dużą liczbę czynników, które mogą powodować uszkodzenia słuchu u osób starszych, takich jak narażenie na hałas, leki ototoksyczne czy niektóre choroby.

**Cel pracy.** Określenie, w jakim stopniu anatomiczne i fizjologiczne zmiany obserwowane na modelach zwierzęcych, w warunkach kontrolowanych patologii, mogą być zastosowane dla przewidywania mechanizmów zależnych od wieku uszkodzeń słuchu u ludzi starszych.

**Materiał i metody.** Audiogramy osób (wiek > 50 lat) uczestniczących w prospektywnych badaniach dotyczących uszkodzeń słuchu zależnych od wieku, prowadzonych na Uniwersytecie Południowej Karoliny (USA), oceniane były przez ekspertów pod kątem najlepszego dopasowania do wzorów fenotypów określonych na modelach zwierzęcych (N=1,728).

**Wyniki.** Zdefiniowano cztery fenotypy audiometryczne (1) normalny; odpowiedni dla wieku, z prawidłowym słuchem lub „przed-metabolicznym” niewielkiego stopnia uszkodzeniem słuchu w wyższych częstotliwościach; (2) metaboliczny typ presbycusis, z płaskim ubytkiem słuchu o wielkości około 20 dB w zakresie niższych częstotliwości oraz stopniowo narastającym ubytkiem słuchu w zakresie częstotliwości wyższych; (3) czuciowy typ presbycusis z prawidłowym słuchem dla częstotliwości niskich oraz ostrym spadkiem progów słuchu dla częstotliwości wyższych, oraz (4) mieszany fenotyp metaboliczny i czuciowy, z cechami metabolicznego presbycusis w niższych częstotliwościach oraz czuciowego w zakresie częstotliwości wyższych.

**Wnioski.** Wstępne wyniki badań wykazały, że model zwierzęcy może być zastosowany dla przewidywania rodzajów patologii ślimaka u ludzi, ocenianych na podstawie audiogramów. Fenotypy audiometryczne u ludzi wydają się być zgodne z przewidywaniami uzyskanymi w oparciu o wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach, w odniesieniu do patologii o charakterze metabolicznym i czuciowym.

**Słowa kluczowe:** głuchota starcza, audiogramy, metaboliczny typ presbycusis, czuciowy typ presbycusis

**Introduction.** Hearing loss due to aging (presbycusis) is a difficult problem to study because of the large number of factors that may cause hearing loss in elderly people, such as exposure to noise, ototoxic drugs, or some diseases.

**Aim.** To determine the extent to which anatomic and physiologic changes observed in animal models with controlled pathologies can be used to predict underlying mechanisms of age-related hearing loss in older humans.

**Material and methods.** To determine if consistent patterns of “audiometric phenotypes” can be identified from pure-tone audiograms of older adults, schematic boundaries of audiograms were defined based on four hypothesized conditions of cochlear pathology obtained from results from animal models. Audiograms of subjects (age >50) from the longitudinal study of age-related hearing loss at the Medical University of South Carolina (US) were searched by a human expert for “exemplars” (best examples) of these phenotypes, without knowledge of demographic information (N=1,728).

**Results.** Four audiometric phenotypes were defined: (1) older normal, with generally normal hearing and a “pre-metabolic” characteristic in the higher frequencies; (2) metabolic presbycusis, with a flat loss of ~20 dB in the lower frequencies and a gradually sloping loss in the higher frequencies; (3) sensory presbycusis, with generally normal hearing in the lower frequencies and a steeply sloping loss in the higher frequencies; and (4) a mixed phenotype of metabolic + sensory presbycusis, with characteristics of metabolic presbycusis in the lower frequencies and sensory presbycusis in the higher frequencies.

**Conclusions.** Preliminary results to date suggest that animal models can be used to predict human cochlear pathology using audiograms and more advanced measures of auditory function. Human audiometric phenotypes appear consistent with predictions from animal findings associated with sensory and stria pathology.

**Keywords:** presbycusis, audiograms, metabolic presbycusis, sensory presbycusis

## WSTĘP

Upośledzenie słuchu jest jednym z najczęściej występujących przewlekłych skutków starzenia się organizmu. Uszkodzenie słuchu związane z wiekiem (*age-related hearing loss, presbycusis*) wymieniane jest na pierwszym miejscu u mężczyzn oraz czwartym u kobiet, po zapaleniach stawów, chorobach układu sercowo-naczyniowego oraz zaćmie (*National Center for Health Statistics, US*). Narodowy Instytut Zdrowia (*The National Institutes of Health, US*) w USA podaje, że 30% Amerykanów w wieku 65-74 lat oraz 50% powyżej 75 roku życia ma niedosłuch. Przewiduje się, że w kolejnych 30 latach liczba osób w wieku powyżej 65 lat ulegnie podwojeniu, co istotnie zwiększy liczbę Amerykanów z ubytkami słuchu. Aby sprostać tym wyzwaniom, za bardzo ważne uznano badania, zarówno podstawowe jak i kliniczne, dotyczące mechanizmów uszkodzeń słuchu zależnych od wieku, nowych procedur diagnostycznych, poprawy leczenia i rehabilitacji oraz zapobiegania lub opóźniania pojawiania się *presbycusis*.

Ubytki słuchu spowodowane wiekiem są trudnym problemem do badania ze względu na dużą liczbę czynników, które mogą powodować uszkodzenia słuchu u starszych osób, takich jak narażenie na hałas, leki ototoksyczne czy niektóre choroby. W celu oszacowania roli najbardziej istotnych zmiennych, dla usystematyzowania badań nad patologią, fizjologią, oraz procesami chemicznymi zachodzącymi w ślimaku na poziomie komórkowym i molekularnym opracowany został zwierzęcy model uszkodzeń słuchu zależnych od wieku. Wyniki uzyskane u zwierząt mogą być następnie zastosowane dla zrozumienia potencjalnych mechanizmów uszkodzeń słuchu u ludzi, u których nie można kontrolować zakłócających czynników środowiskowych. W modelu zwierzęcym uszkodzeń słuchu zależnych od wieku u myszokoczków (*gerbil*), zwierzęta hodowano przez całe życie (3+ lat) w eksperymentalnych warunkach, w których ściśle kontrolowano zmienne środowiskowe (temperaturę, wilgotność, jakość powietrza, hałas), dietę i stosowane leki. W ten sposób zmiany patologiczne oraz uszkodzenia słuchu u tych „wiekowych” zwierząt zależne były jedynie od procesów starzenia się.

Najbardziej dominującą patologią o typie „ubytku słuchu zależnego jedynie od wieku” u myszokoczków hodowanych w kontrolowanych warunkach było układowe zwyrodnienie ściany bocznej ślimaka obejmujące łożysko naczyniowe prążka naczyniowego odpowiedzialne za powstawanie gradientu elektrochemicznego i regulację procesów homeostazy w ślimaku [1]. Zmiany

dotyczące prążka naczyniowego oraz więzadła spiralnego znacząco wpływają na podstawowe procesy fizjologiczne ślimaka, szczególnie obieg jonów potasowych [2] oraz wytwarzanie i utrzymanie potencjału wewnątrzślimakowego (*endochochlear potential* – EP). EP wynosi 80-100 mV w stosunku do potencjału spoczynkowego schodów środkowych, co warunkuje odpowiednie napięcie dla podtrzymywania aktywności komórek słuchowych zewnętrznych (wzmacniacz ślimakowy). EP zmniejsza się wraz z wiekiem, co pozbawia wzmacniacz ślimakowy odpowiedniego zaopatrzenia w energię [1]. Zmniejsza to wzmocnienie ślimaka w zakreście szczytowym o 20 dB, zaś w zakreście podstawnym ślimaka nawet o 60 dB [3,4]. Cytowane badania wykazały, że myszokoczeki starzejące się w ciszy mają płaskie ubytki słuchu rzędu 10-40 dB w zakresie niższych częstotliwości, a progi dla wyższych częstotliwości stopniowo podnoszą się do około 60 dB; zachowane są przy tym (w ograniczonym stopniu) nieliniowe właściwości ślimaka [5]. Nie występuje natomiast zależna od wieku utrata komórek słuchowych zewnętrznych i wewnętrznych, z wyjątkiem rozproszonych ubytków, w większości w okolicy podstawnej i szczytowej ślimaka [6]. *Presbycusis* u myszokoczków dorastających w ciszy ma więc charakter zmian metabolicznych.

Drugim źródłem patologii u dorastających w ciszy myszokoczków jest pierwotne zwyrodnienie 10-15% neuronów zwoju spiralnego na przebiegu całego przewodu ślimakowego, które pojawia się mimo nieuszkodzonej populacji komórek słuchowych wewnętrznych [7]. Zwyrodnienie neuronów związane z wiekiem jest zależne od zmian zwyrodnieniowych prążka naczyniowego oraz utraty potencjału wewnątrzślimakowego [8,9], co może wskazywać na rolę potencjału w utrzymywaniu zsynchronizowanych wyładowań we włóknach nerwowych oraz ich żywotności. Do najbardziej istotnych zmian właściwości fizjologicznych dorastających w ciszy myszokoczków należy dramatyczny spadek nachylenia krzywej funkcji „wejście-wyjście” zbiorczego potencjału czynnościowego (*compound action potential* – CAP). Przy niewielkich zmianach progów nerwowych (tj. amplitudy odpowiedzi na sygnały o niskich poziomach) zmniejszenie amplitudy CAP dla wyższych poziomów sygnałów może być związane ze słabo zsynchronizowaną aktywnością poszczególnych włókien nerwowych. U dorastających w ciszy myszokoczków jest to charakterystyka *presbycusis* neuronalnego. Neuronalne *presbycusis* jest najpóźniej wyjaśnioną podkategorią uszkodzeń słuchu związanych z wiekiem, ponieważ mechanizmy będące podłożem uszkodzeń i utraty neuronów wraz z wiekiem nie zostały dotąd określone. Dane

z badań na myszokoczkach dorastających w ciszy mogłyby wskazywać na związane z wiekiem osłabienie funkcji słuchowych ściśle zależne od upośledzenia zsynchronizowanych odpowiedzi neuronalnych, w tym kodowania informacji w czasie. Jednakże, przewidywane efekty neuronalnego *presbyacis* nie zostały jeszcze potwierdzone u starszych ludzi, szczególnie u tych z progami słuchu bliskimi wartości prawidłowych. Do możliwych, czynnościowych zmian związanych z neuronalnym *presbyacis* należą, m.in. zmniejszenie amplitudy lub nachylenia krzywej funkcji „wejście-wyjście” słuchowych odpowiedzi wywołanych z pnia mózgu, przypuszczalne zmiany synchronizacji lub zamknięcia fazowego, na co wskazują m.in. nieprawidłowości odpowiedzi z pnia mózgu lub potencjałów korowych, czy zmiany właściwości wyprzedzającego w czasie maskowania (*forward masking*). Bez znajomości tych podstawowych efektów czynnościowych u osób starszych, znaczenie kliniczne neuronalnego *presbyacis* pozostaje nieznane.

W przeciwieństwie do zmian związanych z „czystymi” procesami starzenia się, wzrost progów słuchu spowodowany utratą komórek słuchowych wyrażany jest ostro narastającym, wysokoczęstotliwościowym ubytkiem słuchu, utratą właściwości nieliniowych ślimaka [5], zmniejszeniem ostrości krzywych strojenia oraz wtórną degenerację neuronów związaną z uszkodzeniami komórek słuchowych wewnętrznych (czuciowe *presbyacis*). Zmiany te częściej widoczne są po narażeniach na nadmierny hałas lub leki ototoksyczne, niż w wyniku samego starzenia się.

Jakie są dowody, że metaboliczne *presbyacis* jest przyczyną łagodnie opadających audiogramów u starzejących się myszokoczków (i ludzi)? Zależne od wieku osłabienie EP może zostać wywołane u młodych zwierząt przez przewlekłe podawanie pętlowego leku moczopędnego, furosemidu, co wywołuje systematyczny, lecz odwracalny, wzrost progów słuchu, skorelowany ze zmianami potencjału wewnątrzślimakowego, lecz nie z uszkodzeniem komórek słuchowych [4]. Wykazana została zależność między przesunięciami progów u myszokoczków a ubytkami słuchu u starszych osób [7,10]. Sugeruje to istnienie wspólnego mechanizmu pod postacią osłabionego potencjału wewnątrzślimakowego, co skutecznie zmniejsza napięcie dostępne dla wzmacniacza ślimakowego [4]. Tak więc założono, że prezentowany na audiogramach ubytek słuchu zależny od wieku może być w najlepszy sposób wyjaśniony przez zależną od wieku patologię ściany bocznej ślimaka, z towarzyszącymi zaburzeniami obiegu jonów potasowych i osłabieniem EP, co pozbawia wzmacniacz ślimakowy dostępu do zaopatrzenia

w energię. Dla dalszego testowania założenia, że widoczne w audiogramach uszkodzenia słuchu zależne od wieku mogą być w większości wyjaśnione przez patologię obwodowej części drogi słuchowej, zbadano w jakim stopniu, na podstawie wyników audiometrii tonalnej uzyskanych w dużej próbie starszych osób (baza danych MUSC; dodatkowe informacje patrz Dubno i wsp. [11]) możliwe jest zidentyfikowanie charakterystycznych i powtarzalnych cech określonego „fenotypu audiometrycznego” u ludzi.

## MATERIAŁ I METODY

Baza MUSC zawiera wyniki badań słuchu oraz dane medyczne i biologiczne osób włączonych w prospektywne obserwacje rozwoju uszkodzeń słuchu zależnych od wieku, które rozpoczęto w 1987 roku. Osoby te są ogólnie w dobrym stanie zdrowia, nie wykazują cech przewodzeniowych ubytków słuchu, aktywnych chorób uszu lub istotnego pogorszenia procesów poznawczych (jak wykazano w badaniu skryningowym *Mini-Mental State Exam*). Słuch w tej grupie osób mieści się w granicach od prawie prawidłowego do znacznego stopnia ubytków słuchu o charakterze zmian czuciowo-nerwowych. Warunkiem włączenia do bazy było uzyskanie wiarygodnych i powtarzalnych wyników badań słuchu. Ocena słuchu obejmowała audiometrię tonalną, w tym audiometrię wysokoczęstotliwościową [12], zdolność rozumienia mowy w ciszy i hałasie [13,14], emisje otoakustyczne, wyprzedzające i opóźnione w czasie maskowanie, ocenę czynności ucha środkowego oraz słuchowe odpowiedzi wywołane z pnia mózgu. Badani wypełniali ankietę bądź odpowiadali ustnie na pytania dotyczące chorób, stosowanych leków recepturowych oraz wolnodostępnych [15], narażenia na hałas w pracy oraz w czasie wolnym, stosowanych aparatów słuchowych, samooceny niepełnosprawności (HHIE), szumów usznych, palenia oraz dominującej ręki. Wszystkie osoby przeszły badanie otologiczne. Badania procesów poznawczych obejmowały ocenę uwagi, świeżej pamięci, szybkości przetwarzania informacji oraz odczuwanego obciążenia. Część osób miała przeprowadzane badania obrazowe mózgu, strukturalne oraz czynnościowe podczas słuchania, a także rozumienia mowy filtrowanej filtrem niskoczęstotliwościowym bądź mowy w hałasie [16]. Aktualne badania krwi obejmowały lipidogram oraz poziom białka C-reaktywnego (CRP); na początku projektu zlecano również inne dodatkowe badania, jednakże zaprzestano ich wykonywania po stwierdzeniu braku zależności między ich wynikami a uszkodzeniami słuchu [17]. W badanej grupie wykonywano również badania DNA krwi w celu zidentyfikowania i określenia



genów z nadmierną bądź niedostateczną ekspresją zależną od wieku. U osób tych ustalano ew. rodzinne tło uszkodzeń słuchu. Większość ocen powtarzana jest co 2-3 lata. W projekcie tym do dnia dzisiejszego uczestniczy ponad 1000 osób; u prawie 500 osób dane pochodzą z okresu co najmniej trzech lat. Dodatkowe informacje dotyczące selekcji uczestników oraz ocenianych parametrów badań dostępne są we wcześniejszych publikacjach dotyczących prospektywnej kohorty MUSC nad uszkodzeniami słuchu zależnymi od wieku [13,14,18,19].

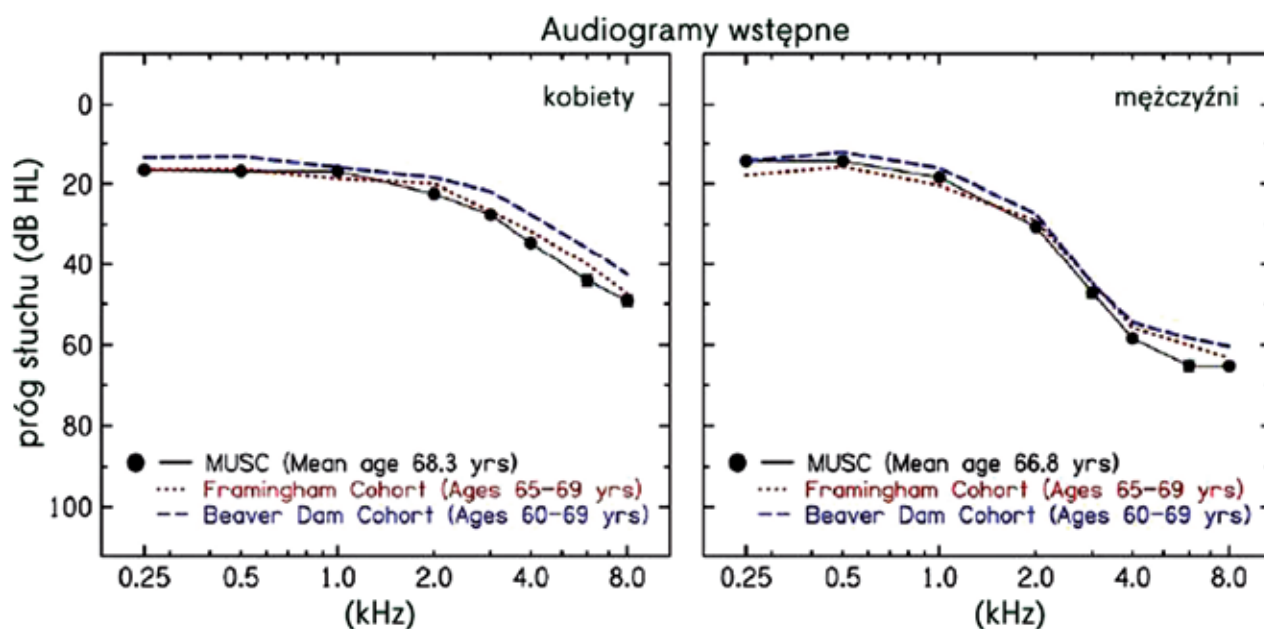
## WYNIKI

Na rycinie 1 przedstawiono średnie progi słuchu kobiet i mężczyzn objętych kohortą MUSC. Prezentowane audiogramy pochodzą z okresu, gdy uczestnicy przystępowali do projektu, średni wiek badanych wynosił wówczas 68,3 lata u kobiet i 66,8 lat u mężczyzn. Na rycinie przedstawiono również audiogramy mężczyzn i kobiet w podobnym wieku badanych podczas dwóch epidemiologicznych badań nad uszkodzeniami słuchu zależnymi od wieku, tj. badania *Framingham Heart Study* [20] oraz *Beaver Dam* [21]. Pomimo różnic w liczebności oraz kryteriach włączenia, wyniki tych badań audiometrycznych są podobne do MUSC.

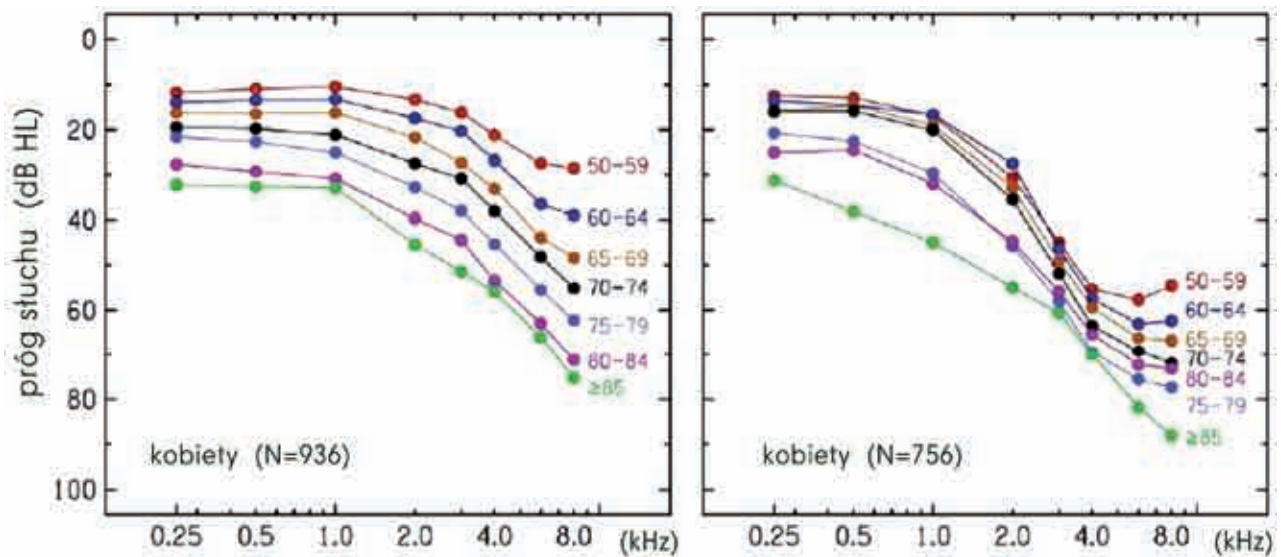
W celu dalszego scharakteryzowania postępowania zmian słuchu, na rycinie 2 przedstawiono średnie audiogramy osób z bazy danych MUSC, oddzielnie w grupie mężczyzn i kobiet, w funkcji wieku. Wielkość ubytku słuchu widoczna wraz

z wiekiem może być od niewielkiego do znacznego stopnia, rozpoczyna się pogorszeniem słuchu w zakresie wysokich częstotliwości i postępuje w kierunku częstotliwości średnich. Wyraźne są przy tym różnice kształtu audiogramów u kobiet i mężczyzn oraz zmiany kształtów krzywych dla różnego wieku badanych. U kobiet obserwowano wolno narastające ubytki słuchu o około 10-30 dB w zakresie niskich częstotliwości oraz bardzo stopniowy wzrost progów słuchu dla częstotliwości wyższych, pogłębiający się z wiekiem. Progi słuchu u mężczyzn były podobne lub lepsze niż u kobiet w niskich częstotliwościach, z bardziej skokowym ich spadkiem dla częstotliwości wyższych. Dynamika postępowania pogorszenia słuchu wraz z wiekiem w zakresie wyższych częstotliwości była mniejsza u mężczyzn niż u kobiet [18]. Biorąc pod uwagę, że mężczyźni w znacznie wyższym odsetku zgłaszają istotne narażenie na hałas, jedynym wytłumaczeniem tego zjawiska jest wniosek, że zależne od wieku uszkodzenie słuchu u kobiet powstaje pierwotnie w mechanizmie metabolicznego *presbyacis*, podczas, gdy u mężczyzn w mechanizmie czuciowego *presbyacis*.

Aby określić, czy powtarzalne cechy „fenotypu audiometrycznego” mogą być identyfikowane u osób starszych na podstawie audiometrii tonalnej, zdefiniowano schematyczne granice audiogramów na podstawie czterech hipotez powstawania patologii ślimaka, opracowanych, jak opisano wcześniej, na modelach zwierzęcych. Jak pokazano na rycinie 3, istnieją cztery fenotypy audiometryczne (1) fenotyp starszy normalny, (2) fenotyp metaboliczny



Ryc. 1. Średnie progi słuchu w badaniu wstępnym w grupach kobiet i mężczyzn z bazy danych MUSC (wiek 65-69 lat) oraz w kohortach Framingham Heart Study i Beaver Dam (wiek 60-69 lat) (adaptowane z [19], za zgodą)



Ryc. 2. Średnie progi słuchu w badaniu wstępnym w grupach kobiet i mężczyzn z bazy danych MUSC (wiek 65-69 lat) w zależności od wieku (adaptowane z [7], za zgodą)

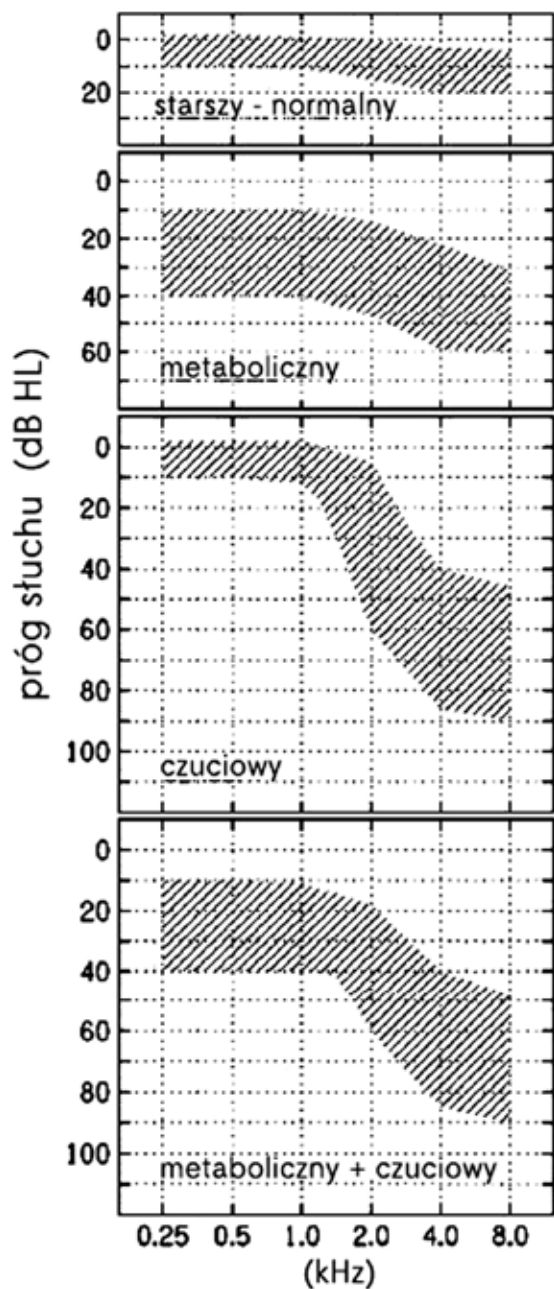
*presbycusis*, (3) fenotyp czuciowy *presbycusis* oraz (4) mieszany fenotyp *presbycusis* – metaboliczny i czuciowy. Następnie audiogramy osób w wieku >50 lat z bazy danych MUSC przeglądane były przez ekspertów pod kątem jak najlepszego dopasowania ich do określonego wzoru fenotypowego, bez podawania informacji demograficznych o pacjencie (N=1 728). Spośród 1728 audiogramów, 374 uszu zidentyfikowano jako przykłady jednego z czterech fenotypów. Średnie audiogramy dla każdego fenotypu przedstawiono na rycinie 4. Audiogramy o typie „starszy normalny” wykazują prawidłowe progi słuchu z „przedmetabolicznym” niewielkim obniżeniem progów dla wyższych częstotliwości. Audiogramy o fenotypie metabolicznym wykazują płaski ubytek słuchu około 20 dB dla niższych częstotliwości oraz stopniowo wzrastające wartości ubytku słuchu dla częstotliwości wyższych. Audiogramy typu czuciowego wykazują prawidłowe wartości progów słuchu w niższych częstotliwościach oraz skokowo zwiększający się ubytek słuchu w częstotliwościach wyższych. Audiogramy o typie mieszanym – metabolicznym i czuciowym mają charakter metabolicznego *presbycusis* w niższych częstotliwościach oraz czuciowego w częstotliwościach wyższych.

W celu zewnętrznej walidacji czterech fenotypów określono rozkłady wieku, płci i narażenia na hałas w poszczególnych grupach. Jak przewidywano, osoby, których audiogramy zakwalifikowano do grupy fenotypów „starszych normalnych”, były zwykle młodsze, w większości były to kobiety oraz nie miały narażenia na hałas. Osoby z czuciowym fenotypem były również młodsze, do grupy tej należeli głównie mężczyźni z dodatnim wywiadem

w kierunku narażenia na hałas. Osoby o mieszanym fenotypie były starsze, przeważnie byli to mężczyźni z narażeniem na hałas w wywiadzie.

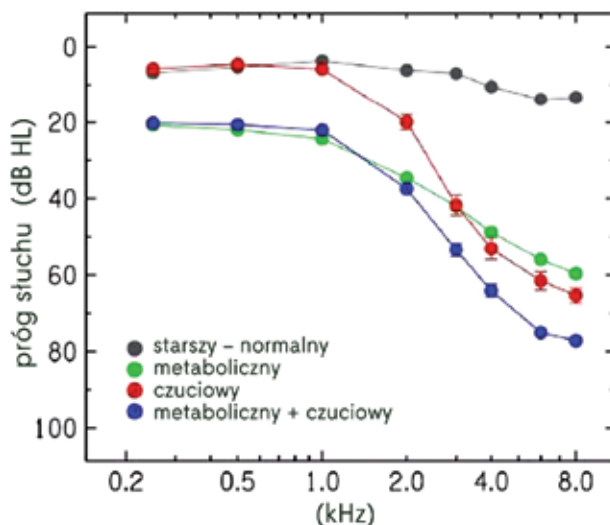
Jako dodatkowy test prawdziwości i wiarygodności wprowadzono parametr przewidywania przykładowego audiogramu z zastosowaniem modelu statystycznego (*Quadric Discriminant Analysis*) oraz narzędzi uczących się (Support Vector machines, Multiclass Random Forest). Metody te zastosowano dla wykrycia kryteriów klasyfikacji, które szacują prawdopodobieństwo, z jakim audiogram należy do jednego z fenotypów. Trzy automatyczne procedury klasyfikowały przykładowe audiogramy z dokładnością 88-91%, przy czym większość nieprawidłowych klasyfikacji dotyczyła fenotypów metabolicznego oraz metaboliczno-czuciowego. Ostatecznie, zautomatyzowane metody zastosowano dla przewidywania audiogramów rzeczywistych, a nie przykładowych (N=1 354). Klasyfikację przeprowadzono stosując najwyższe prawdopodobieństwa estymacji. W obrębie każdego fenotypu, kształt audiogramów przykładowych i rzeczywistych był ogólnie podobny w przedziale analizowanych częstotliwości. Jediną istotną różnicę stanowił fakt, że w grupie fenotypów czuciowych progi dla wyższych częstotliwości (4, 6 i 8 kHz) były o około 10 dB lepsze w grupie audiogramów rzeczywistych w stosunku do przykładowych. Audiogramy rzeczywiste i przykładowe miały podobne rozkłady wieku, płci i narażenia na hałas.

Następnie informacje z bazy danych MUSC zostały zastosowane dla identyfikacji fenotypów na podstawie innych badań, poza audiogramami, włączając w to emisje otoakustyczne, słuchowe potencjały wywołane z pnia mózgu, wyprzedza-



Ryc. 3. Zakresy progów słuchu dla czterech fenotypów uszkodzeń słuchu zależnych od wieku (adaptowane z [22], za zgodą)

jące i opóźnione w czasie maskowanie, zdolność do rozumienia mowy w ciszy i w hałasie, stopień niepełnosprawności, problemy zdrowotne, wyniki badań krwi oraz zmienność genetyczną. W przewidywaniach uwzględniano również prospektywne badania zmian progów słuchu oraz rozumienia mowy [18,19]. Przewidziano, że mechanizmy będące podstawą uszkodzeń słuchu spowodowanych wiekiem (metaboliczne w stosunku do czuciowych) będą decydującym czynnikiem wielkości zmian progów słuchu wraz z wiekiem w zakresie niskich i wyższych częstotliwości oraz poziomu zmian innych funkcji słuchowych wraz z wiekiem.



Ryc. 4. Średnie audiogramy wyznaczone z badań 374 uszu osób z bazy MUSC, identyfikowane jako najlepsze dopasowanie do jednego z fenotypów audiometrycznych (adaptowane z [11], za zgodą)

## WNIOSKI

Podsumowując, wyniki badań wskazują, że model zwierzęcy może być wykorzystany do przewidywania patologii ślimaka u ludzi w ocenie uszkodzeń słuchu związanych z wiekiem. Fenotypy audiometryczne u ludzi wydają się być spójne z przewidywanymi na podstawie badań na zwierzętach, związanymi z patologią czuciową i prądkową (metaboliczną). Dalsze badania mogą pozwolić na zrozumienie *presbycusis* o typie neuronalnym. Przy braku czynników zakłócających, takich, jak narażenie na hałas czy leki ototoksyczne, w odniesieniu do uszkodzeń słuchu związanych z wiekiem fenotypy audiometryczne odpowiadają uszkodzeniom o typie metabolicznym, naczyniowym bądź neurytycznym, lecz nie czuciowym.

*Projekt finansowany częściowo przez grant P50 DC00422 i R01 DC00184 z National Institutes of Health/National Institute on Deafness and Other Communication Disorders (NIH/NIDCD) oraz South Carolina Clinical and Translational Research (SCTR) Institute, National Center for Research Resources, National Institutes of Health (NIH/NCRR) Grant number UL1 RR029882. Badania prowadzone były z wykorzystaniem warsztatu finansowanego przez Research Facilities Improvement Program Grant Number C06 RR14516 from the NIH/NCRR. Autorzy serdecznie dziękują za wkład w badania współpracownikom naukowym Jayne B. Ahlstrom, Hainan Lang, John H. Mills i Bradley A. Schulte.*



## Piśmiennictwo

1. Schulte B, Schmiedt R. Na, K-ATPase and endocochlear potentials decline with age in quiet-reared gerbils. *Hear Res* 1992; 61: 35-46.
2. Schulte B, Steel K. Expression of  $\alpha$  and  $\beta$  subunit isoforms of Na,K-ATPase in the mouse inner ear and changes with mutations at the Wv or Sid loci. *Hear Res* 1994; 78: 65-76.
3. Cooper N, Rhode W. Mechanical responses to two-tone distortion products in the apical and basal turns of the mammalian cochlea. *J Neurophysiol* 1997; 78: 261-270.
4. Schmiedt R, Lang H, Okamura H, Schulte B. Effects of furosemide applied chronically to the round window: a model of metabolic presbycusis. *J Neurosci* 2002; 22: 9643-9650.
5. Schmiedt R, Mills J, Adams JC. Tuning and suppression in auditory nerve fibers of aged gerbils raised in quiet or noise. *Hear Res* 1990; 45: 221-236.
6. Tarnowski B, Schmiedt R, Hellstrom L, Lee F, Adams J. Age-related changes in cochleas of Mongolian gerbils. *Hear Res* 1991; 54: 123-134.
7. Mills J, Schmiedt R, Schulte B, Dubno J. Age-related hearing loss: A loss of voltage, not hair cells. *Seminars in Hearing* 2006; 27: 228-236.
8. Suryadevara A, Schulte B, Schmiedt R, Slepecky N. Auditory nerve fibers in young and aged gerbils: morphometric correlations with endocochlear potential. *Hear Res* 2001; 161: 45-53.
9. Lang H, Jyothi V, Smythe NM, Dubno JR, Schulte BA, Schmiedt RA. Chronic reduction of endocochlear potential reduces auditory nerve activity: Further confirmation of an animal model of metabolic presbycusis. *J Assoc Res Otolaryngol* 2010; 11: 419-434.
10. Jerger J, Chmiel R, Stach B, Spretjnak M. Gender affects audiometric shape in presbycusis. *J Am Acad Audiol* 1993; 4: 42-49.
11. Dubno JR. Age-related peripheral hearing loss: Human audiometric phenotypes. *Abstr Assoc Res Otolaryngol* 2011, 34, 175.
12. Matthews L, Lee F, Mills J, Dubno J. Extended high-frequency thresholds in older adults. *J Speech Hear Res* 1997; 40: 208-214.
13. Dubno J, Lee F, Klein A, Matthews L, Lam C. Confidence limits for maximum word-recognition scores. *J Speech Hear Res* 1995; 38: 490-502.
14. Dubno J, Lee F, Matthews L, Mills J. Age-related and gender-related changes in monaural speech recognition. *J Speech Hear Res* 1997; 40: 444-452.
15. Lee F, Matthews L, Mills J, Dubno J, Adkins W. Gender-specific effects of medicinal drugs on hearing levels of older persons. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118: 221-227.
16. Eckert M, Walczak A, Ahlstrom J, Denslow S, Horwitz A, Dubno J. Age-related effects on word recognition: Reliance on cognitive control systems with structural declines in speech-responsive cortex. *J Assoc Res Otolaryngol* 2008; 9: 252-259.
17. Lee F, Matthews L, Mills J, Dubno J, Adkins W. Analysis of blood chemistry and hearing levels in a sample of older persons. *Ear Hear* 1998; 19: 180-190.
18. Lee F, Matthews L, Dubno J, Mills J. Longitudinal study of pure-tone thresholds in older persons. *Ear Hear* 2005; 26: 1-11.
19. Dubno J, Lee F, Matthews L, Ahlstrom J, Horwitz A, Mills J. Longitudinal changes in speech recognition in older persons. *J Acoust Soc Am* 2008; 123: 462-475.
20. Gates G, Cooper J, Kannel W, Miller N. Hearing in the elderly: The Framingham cohort, 1983-1985. Part I. Basic audiometric test results. *Ear Hear* 1990; 11: 247-256.
21. Cruickshanks K, Wiley T, Tweed T, Klein B, Klein R, Mares-Perlman J, Nondahl D. Prevalence of hearing loss in older adults in Beaver Dam, Wisconsin. The epidemiology of hearing loss study. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 879-886.
22. Schmiedt R. The physiology of cochlear presbycusis. (w) *The Aging Auditory System*. Gordon-Salant S, Frisina R, Popper A, Fay R (red.). New York: Springer, 2010; 9-38.