

## Uszkodzenie słuchu związane z wiekiem – presbycusis

### Presbycusis

C.R. JENNINGS, N.S. JONES

Department of Otorhinolaryngology, Queen's Medical Centre, University Hospital, Nottingham, UK

**Słowa kluczowe:** *presbycusis; histologia; epidemiologia; genetyka; utrata słuchu; nerwowo-czuciowa*

**Key words:** *presbycusis, histology, epidemiology, genetics, hearing loss, sensorineural*

Przedruk z (Reprinted from): *The Journal of Laryngology & Otology*, March 2001; 115: 171-178

### Wstęp

Presbycusis (*presbycusis* w tekstach amerykańskich) definiowane jest jako „naturalny ubytek słuchu postępujący wraz z wiekiem, spowodowany zmianami zwyrodnieniowymi w uchu wewnętrznym” [1]. Określenie to pochodzi od nazwy „presbycusia”, jaką w roku 1884 Zwaardemaker przypisał utracie słuchu u osób starszych. Stosował on szereg gwizdków, zwanych gwizdkami Galtona, które wytwarzały serie dźwięków o wysokościach wzrastających o interwał oktawy. Porównując dzieci i osoby dorosłe autor stwierdził, że osoby starsze nie były w stanie usłyszeć dźwięków o wysokości jedenastej lub wyższej oktawy. Wnioskował stąd, że odbiór tonów wysokich selektywnie maleje wraz z wiekiem [2]. Badania naukowe nad utratą słuchu u osób starszych rozpoczęte zostały przez Toynbee w połowie XIX wieku, wyprzedzając Zwaardemakera o około 50 lat. Toynbee próbował połączyć obserwacje kliniczne ze zmianami patologicznymi. Podczas sekcji usunął on 18 kości skroniowych starszych osób, które przed śmiercią wykazywały uszkodzenie słuchu. Z powodu ograniczeń technologicznych autor stawiał diagnozę głuchoty w oparciu o odpowiedzi pacjentów na pytanie, czy słyszą tykanie zegara, ponadto nie stosował mikroskopu w badaniu his-

tologicznym. Toynbee skupił swą uwagę na uchu środkowym, wnioskując, że utrata słuchu była spowodowana zgrubieniem błony śluzowej oraz błony bębenkowej [3].

Na dalszy postęp trzeba było poczekać do czasu, gdy do oceny słuchu wprowadzono audiometrię pozwalającą na pomiar progów słuchu dla różnych tonów [4]. Bunch zaobserwował osłabienie słuchu w częstotliwościach powyżej 4 kHz występujące w starszym wieku [4]. Ocena histologiczna ucha wewnętrznego u starszych osób została po raz pierwszy przeprowadzona przez Crowe'a [5], a następnie przez Saxen [6]. Opisałi oni zmiany zwyrodnieniowe narządu Cortiego i zwoju spiralnego nasilające się wraz z wiekiem. Początkowo uważano, że proces ma swój początek w zwoju spiralnym, jednakże ten pogląd został obalony przez Saxen w roku 1952 [7]. Następne komplikacje powstały w roku 1955, w związku z badaniami Schuknechta [8], w których w oparciu o wyniki badań audiometrycznych i histologicznych, wyróżnił dwie dalsze grupy presbycusis – metaboliczną i mechaniczną. W 1994 autor ponownie potwierdził swoje obserwacje w niewielkim badaniu na 21 kościach skroniowych, przyznając jednakże, że wprowadzony podział był trochę arbitralny [10]. Wymieniona praca Schuknechta zdominowała na 5 dekad spojrzeń na zjawisko presbycusis.

\* Przedrukowano za pozwoleniem *The Journal of Laryngology & Otology*.

\* Reprinted with kind permission from *The Journal of Laryngology & Otology*.

Tłumaczenie: dr med. Ewa Zamysłowska-Szmytko

Badania histologiczne nad presbyacusis zostały pogłębione w 1965 r. przez Bredburga, dzięki zastosowaniu mikroskopu elektronowego [11]. Badania fizjologiczne rozwinęły się w oparciu o takie narzędzia badawcze, jak: audiometria odpowiedzi wywołanych (ERA), elektrokochleografia (ECoG) i emisje otoakustyczne (OAE). Najnowsze postępy dotyczyły epidemiologii, biologii molekularnej i genetyki.

### **Epidemiologia występowania ubytków słuchu**

Angielskie Narodowe Badania nad Zaburzeniami Słuchu z 1995 roku [12] przedstawiają epidemiologię czuciowo-nerwowych ubytków słuchu u dorosłych. Badaniem objęto 48 313 osób, do których rozesłano pocztą ankietę. Z grupy tej 2 708 osób zostało zaproszonych do udziału w drugim etapie badań w ośrodku przeprowadzającym badanie. U 20% dorosłych stwierdzono ubytki słuchu przekraczające 25 dB w uchu lepiej słyszającym (średnia z wyników dla częstotliwości 0,5, 1, 2 i 4 kHz), co daje 8,58 mln osób w odniesieniu do całej populacji Anglii, z czego 75% osób było powyżej 60 roku życia. W tym samym badaniu oceniono, że 2,94 miliony osób wykazuje ubytek słuchu średniego stopnia, > 45 dBHL [12]. W grupie tej 84% osób było w wieku powyżej 60 roku życia, zaś 45% - powyżej 80 roku życia. W grupie powyżej 60 roku życia odsetek osób z czuciowo-nerwowym uszkodzeniem słuchu o głębokości > 25 dB wynosił 92%, zaś powyżej 45 dB - 31%. To duże, przekrojowe badanie wykazało, że większość uszkodzeń słuchu pojawiających się u starszych osób ma charakter czuciowo-nerwowy, a także, że częstość występowania tego typu uszkodzeń słuchu znacznie wzrasta wraz z wiekiem.

Davis w Anglii i Ostri w Danii [13], którzy przeprowadzili długotrwałe badania nad uszkodzeniami słuchu, dzieląc badanych ze względu na wiek, płeć i zgłaszane narażenie na hałas, stwierdzili, że u 97% osób słuch pogarszał się wraz z wiekiem. Szybkość narastania ubytku słuchu zależała od wieku, u osób poniżej 55 lat wynosiła 3 dB na dekadę, u osób powyżej 55 roku życia - 9 dB na dekadę. Tak więc okazało się, że u większości populacji wraz z upływem czasu słuch stopniowo się pogarsza, przy czym w zaawansowanym wieku proces ten ulega przyspieszeniu.

### **Czy presbyacusis jest pochodzenia ośrodkowego czy obwodowego?**

Dowody czynnościowe popierające ośrodkowe przyczyny presbyacusis oparte są na hipotezie sformułowanej przez Hinchcliffe'a [14], który sugerował, że główną przyczyną utraty słuchu u osób starszych są zmiany w mózgu towarzyszące procesowi starzenia się. Maspetioli

i Feldman stwierdzili, że u osób starszych czas reakcji na bodźce optyczne, dotykowe i słuchowe wzrasta wraz z wiekiem, przy czym czas odpowiedzi na bodźce słuchowe wzrastał bardziej, niż dla pozostałych zmysłów [15, 16]. Stosując zestaw testów do oceny procesów ośrodkowych w trzech grupach osób w wieku średnio 65,3, 75,2 i 85,3 lat, Welsh [17] wykazał postępujący stopień uszkodzenia w grupie starszej w porównaniu z młodszą. Danych przeciwko ośrodkowemu pochodzeniu presbyacusis dostarcza praca Soucek [18]. Na podstawie badań audiometrii tonalnej i audiometrii mowy autor wykazał, że zaburzenia w kodowaniu fonemów są prawdopodobnie pochodzenia obwodowego, ponieważ są skorelowane z progami słuchu w audiometrii tonalnej. Sugerowano, że z powodu zaburzeń ośrodkowych osoby starsze mają mniejsze możliwości rozróżniania mowy. Zjawisko to znane jest jako regresja fonemiczna [19]. W celu sprawdzenia tej hipotezy Holmes [20] porównał otwarty i zamknięty zestaw testów u osób starszych i osób młodych z prawidłowym słuchem. Nie stwierdził istotnych różnic między tymi grupami, co sugeruje, że regresja fonemiczna, i w związku z tym zaburzenia ośrodkowe nie są przyczyną utraty słuchu zależnej od wieku. Osoby starsze oczywiście mają uszkodzenia ośrodkowe, lecz nie wyjaśniają one całkowicie zjawiska presbyacusis.

Dane histologiczne przemawiające za hipotezą o ośrodkowym pochodzeniu presbyacusis są niepewne. Hansen i Reske-Nielsen [21] przeprowadzili badania jądrowe i stwierdzili równomiernie rozmieszczone ośrodkowe zmiany degeneracyjne i arteriosklerotyczne, które nie korelowały ze stopniem zwyrodnienia narządu Cortiego i zwoju spiralnego.

Konigsmark [22] ocenił drogę słuchową na zwłokach osób w różnym wieku od noworodków do 90. roku życia. Nie stwierdził różnic w liczbie komórek zmysłowych, jednak nie dysponował wynikami badań audiologicznych, do których mógłby odnieść swoje obserwacje. Wydaje się, że mimo iż możliwe jest zmniejszenie liczby komórek jądra ślimakowego, nie ma jednak danych wskazujących, że jest to czynnik pierwotnie odpowiedzialny za podwyższenie progów słuchu.

Toynbee zakładał, że miejscem powstawania dysfunkcji odpowiedzialnej za presbyacusis jest ucho środkowe [3]. Od tego czasu jedynie nieliczne badania potwierdzały ten pogląd, jakkolwiek Nixon [23] stwierdził u osób starszych zeszywnienie stawów kosteczek słuchowych spowodowane zmianami degeneracyjnymi tkanki łącznej właściwej i tkanki kostnej, przy utracie słuchu dochodzącej do 12 dB dla 4 kHz.

Lehnhardt, oceniając objaw wyrównania głośności za pomocą próby SISI (*Short Increment Sensivity Index*) wprowadzonej przez Beagley i Bernarda, stwierdził wyższy odsetek odpowiedzi dodatnich u osób z presbyacusis

w porównaniu z kontrolną grupą osób młodych, dobranych pod względem ubytków słuchu [24]. Sugerowało to ślimakową lokalizację presbycusis. Lehnhardt ocenił również test zanikania odruchu z mięśnia strzemiączkowego i nie stwierdził żadnych różnic u osób z presbycusis, co czyniło mniej prawdopodobną lokalizację pozaślimakową tych uszkodzeń. Soucek i Michaels [25] stosowali w ocenie lokalizacji uszkodzeń takie badania, jak odpowiedzi wywołane z pnia mózgu (ABR) i elektrokochleografia (ECochG). Stwierdzili istotne wydłużenie czasów utajenia odpowiedzi w ABR. Wskazywałoby to na niższy poziom aktywności ślimaka u osób starszych. Amplitudy załamek I, III i V były u osób starszych obniżone, co dodatkowo wskazuje na mniejszą aktywność ślimaka. Jednakże autorzy stwierdzili, że odstępy między poszczególnymi załamekami były takie same w grupie osób starszych, jak i młodszych, co sugerowało, że czas przewodnictwa ośrodkowego nie zmienia się w zaawansowanym wieku. Potwierdza to hipotezę, że za powstawanie uszkodzeń o typie presbycusis odpowiadają zmiany degeneracyjne ślimaka, jednakże uzyskane powyżej wyniki badania ABR, w oderwaniu od innych badań słuchu, można również wyjaśnić utratą neuronów drogi słuchowej jako przyczyną pierwotną. Soucek i Michaels [25] wykonywali również badanie elektrokochleografii zewnątrz-bębnekowej (ECoG). W badaniu tym uzyskuje się zapis mikrofoników ślimakowych, potencjału sumacyjnego oraz komponentów N1 i N2 potencjału czynnościowego nerwu. Fala N1 jest głównie wynikiem depolaryzacji komórek słuchowych, natomiast N2 - depolaryzacji zwoju spiralnego i nerwu słuchowego. U osób starszych zapis ECoG różnił się w porównaniu do osób młodszych. Amplituda fali N1 była niższa, niż u osób młodych, podczas gdy komponent N2 pozostawał w obu grupach taki sam. Sugeruje to zaburzenia na poziomie komórek słuchowych, bez zmian w obrębie zwoju spiralnego i nerwu słuchowego. Stosując ECoG jako pomiar wyjściowy, Soucek i Michaels [25] oceniali, jak zmienia się funkcja wejście/wyjście ślimaka wraz z wiekiem. Ciekawą obserwacją było, że przy narastaniu intensywności bodźca spadek latencji komponentu N1 jest szybszy u osób starszych. Stanowi to elektrofizjologiczny wykładnik zjawiska wyrównania głośności i potwierdza, że uszkodzenie komórek słuchowych ślimaka jest odpowiedzialne za występowanie zaburzeń o typie presbycusis. W badaniu wpływu powtarzanych bodźców na mierzone jednocześnie ABR i ECoG nie stwierdzono różnic w poziomie adaptacji w grupie starszych w porównaniu do kontroli osób młodszych [25]. Prijis sugerował, że adaptacja jest właściwością synaps między komórkami słuchowymi a neuronem [26]. Sugeruje to, że w presbycusis nie odgrywają roli pierwsza, ani dalsze synapsy drogi słuchowej, lecz jest to zjawisko związane z samymi komórkami

słuchowymi. Wyniki badań elektrofizjologicznych dostarczają mocnych dowodów na potwierdzenie hipotezy, że przyczyną presbycusis jest uszkodzenie komórek słuchowych. Emisje otoakustyczne (OAEs) stanowią miarę energii wytwarzanej przez ślimak i mogą być mierzone w przewodzie słuchowym zewnętrznym jako energetyczna fala zwarta. Źródłem tej energii jest aktywność komórek słuchowych zewnętrznych polegająca na ich kurczliwości [28]. Najczęściej stosowane są pomiary emisji otoakustycznych wywołanych bodźcem akustycznym. W stymulacji ślimaka stosowane są trzaski lub wąskopasmowe tony krótkie wywołujące tzw. przemijające wywołane emisje otoakustyczne (TEOAE), bądź też pary tonów czystych o charakterystycznym stosunku częstotliwości i intensywności, wywołujące tzw. produkty zniekształceń nieliniowych (DPOAE). Jeżeli założymy, że presbycusis jest powodowane przez uszkodzenia komórek słuchowych zewnętrznych, można spodziewać się osłabienia OAEs u osób starszych, proporcjonalnego lub większego niż stopień utraty komórek zmysłowych [29]. Bonifils [30] ocenił OAEs u osób w wieku od 2 do 88 lat. Stwierdził, że emisje otoakustyczne były obecne u wszystkich osób w wieku do 60 roku życia, w wieku powyżej 60 lat emisje otoakustyczne były istotnie częściej nieobecne. Po 40 roku życia znacznie podnosiły się progi dla OAEs. Na podstawie uzyskanych wyników Bonifils stwierdził, że proces starzenia się jest szczególnie zaznaczony w komórkach słuchowych zewnętrznych.

Następnie wykazano, że emisje otoakustyczne wywołane trzaskiem ulegają zmniejszeniu wraz z wiekiem [31-33]. Wielkość spadku otoemisji jest proporcjonalna do zmian w progach słuchu w audiometrii tonalnej. Natomiast, gdy porównano grupę osób starszych z młodą grupą kontrolną dobraną pod kątem tonalnych progów słuchu, nie znaleziono dodatkowego wpływu wieku. Podobne wnioski wynikają z badań z wykorzystaniem DPOAE [34, 35]. W dwóch badaniach stwierdzono zmniejszenie odpowiedzi DPOAE u osób starszych, które było większe niż można się było spodziewać na podstawie progów audiometrii tonalnej [36, 37]. Dane te wskazują, że zaburzenia czynności komórek słuchowych zewnętrznych poprzedzają utratę słuchu, a komórki te stanowią pierwotne miejsce uszkodzenia.

Stosunkowo niedawno opracowano wiarygodną metodę preparowania ślimaka do badań histologicznych, w której uniknięto artefaktów pośmiertnych [38]. Głównym wyzwaniem dla badaczy stało się odniesienie stwierdzonych zmian histologicznych do wyników badań audiometrycznych w populacji osób starszych. Większość prac dotyczących zmian histologicznych w presbycusis dotyczyła ucha wewnętrznego. Oceniano również ucho środkowe [23] oraz prowadzono badania w celu zweryfikowania nieprzekonującej hipotezy mówiącej o rozroście kostnym w dnio kanału słuchowego wewnętrznego

[39, 40]. Schuknecht [8] korelował wyniki audiometrii tonalnej z badaniami histologicznymi i zaproponował dwa rodzaje starczego upośledzenia słuchu: czuciowe i nerwowe. W roku 1964 [9] dołączył on następne dwa rodzaje - metaboliczny (prążkowy) i mechaniczny. Trzydzieści lat później Schuknecht potwierdził [10] swoje obserwacje. Mimo iż była to praca przeprowadzona na małej grupie osób, nadal jest ona często cytowana i stanowi podstawę większości doniesień na temat presbyacusic.

Presbyacusic typu czuciowego dotyczy pacjentów z prawidłowym słuchem w zakresie niskich częstotliwości, lecz z ubytkami słuchu w wysokich częstotliwościach, w zakresie odpowiadającym uszkodzeniu komórek słuchowych w części proksymalnej ślimaka w odległości 12 mm od jego podstawy. W mikroskopii elektronowej stwierdza się w tym regionie odkładanie się lipofuscyny w komórkach słuchowych i utratę rzęsek [41]. Nerwowy typ presbyacusic, zgodnie z opisem Schuknechta charakteryzuje się opadającym audiogramem i uszkodzeniem słuchu we wszystkich częstotliwościach, spowodowanym uszkodzeniem neuronów zwoju spiralnego [42]. Prążkowy typ presbyacusic występuje głównie u młodszych osób w przedziale wieku 30-60 lat, charakteryzuje się audiogramem płaskim z osłabieniem słuchu dotyczącym wszystkich częstotliwości. Mikroskopia wykazuje atrofię wszystkich trzech warstw prążka naczyniowego, jakkolwiek najczęściej zajęta jest warstwa zewnętrzna. Pauler [43] stwierdził, że wzrost progów słuchu był wprost proporcjonalny do ilościowych ubytków w prążku naczyniowym. Opisał on ślimakowo-przewodzeniowe presbyacusic zaczynające się w piątej dekadzie życia i postawił hipotezę, że dotyczy ono osób, u których występuje opadający typ audiogramu, jednakże nie pozostający w związku z obrazem histologicznym. Autor uważał, że jest to wynikiem ilościowych zmian rezonacyjnych przewodzenia ślimakowego, pozostających w związku ze zmianami histologicznymi ślimaka przypominającymi te, obserwowane w otosklerozie [44]. W 1919 roku Mayer postawił hipotezę, że głuchota w starszym wieku jest związana ze wzrostem sztywności błony podstawnej [44]. Schuknecht opisywał pacjentów z więcej niż jednym z czynników wymienionych powyżej jako mieszane presbyacusic, zaś tych z audiogramami różniącymi się od zaburzeń przewodzeniowo - ślimakowych, lecz bez nieprawidłowości histologicznych, jako presbyacusic nieokreślone. Warto podkreślić, że powyższa klasyfikacja oparta jest na małej liczbie obserwacji, które, jak sam Schuknecht przyznawał, były „wprawdzie trochę arbitralne”. Pytanie, które należy zadać, brzmi, czy opisywane zmiany rzeczywiście są przyczyną pogorszenia słuchu czy też są stygmatem starzenia się.

Jorgensen [45] opisywał zmniejszenie grubości ścian i liczby naczyń krwionośnych zarówno narządu Cortiego, jak i prążka naczyniowego. Potwierdził on obserwa-

cje Saxena, który porównał starzenie się elementów naczyniowych ucha wewnętrznego do starzenia się nerki. Obydwaj badacze zakładali, że czynność ucha wewnętrznego pogarsza się wraz z wiekiem ze względu na zmniejszone wytwarzanie endolimfy. Obserwowali utratę komórek słuchowych i podporowych, lecz nie zakładali, że ma to istotne znaczenie.

Hansen [21] dokonał przeglądu literatury i opisał zmiany w grupie 12 starszych pacjentów, jakkolwiek nie uwzględnił grupy kontrolnej. Sugerował on, że presbyacusic jest wynikiem zmian dotyczących wielu części narządu słuchu, w tym w równej mierze części ośrodkowej, jak ślimaka. Soucek i Michaels [25] wykazali utratę komórek słuchowych w ślimaku wraz z wiekiem. Pobierali oni ślimaki od starych osób, z których wszyscy mieli wykonane za życia badanie audiologiczne, a większość również badanie ABR i porównywali je z materiałem uzyskanym od ludzi młodych. W mikroskopii świetlnej zaobserwowali oni utratę komórek słuchowych we wszystkich zwojach ślimaka, potwierdzając wyniki pracy uzyskane przy zastosowaniu mikroskopu elektronowego przez Bredburga w 1966 roku [11]. W początkowej części zwoju podstawnego ślimaka stwierdzono całkowitą utratę komórek słuchowych. Wiele z przetrwałych komórek wykazywało zwyrodnienie rzęsek (*GSD – giant stereociliary degeneration*). Pociągało to za sobą zlewianie się rzęsek tak, że tworzyły gruby twór, który również wydłużał się do około 60  $\mu\text{m}$  - długości prawie równej długości komórek słuchowych. Dawało to w obrazie mikroskopu świetlnego [25] i elektronowego [46] obraz olbrzymiej rzęski. Uważa się, że zjawisko olbrzymiego zwyrodnienia rzęskowego jest etapem w naturalnym przebiegu zwyrodnienia komórek słuchowych; zostało ono wcześniej obserwowane u świnek morskich [47].

Opracowano modele zwierzęce presbyacusic. W badaniach z kontrolowanym środowiskiem „spokojnego starzenia się” Bohne badała histologicznie ślimaki pobrane od 80 szynszyli w wieku od niedojrzałych do 19,2-letnich [48]. Stwierdziła, że komórki słuchowe wewnętrzne ulegały zwyrodnieniu z szybkością około 0,29% rocznie, zaś komórki słuchowe zewnętrzne - 1% rocznie. Szynszyle wykazywały niewielkiego stopnia zanik prążka oraz zwoju spiralnego. Zmiany stwierdzone w ślimaku szynszyli były morfologicznie podobne do tych obserwowanych u ludzi, stąd Bohne wysunęła wniosek, że za presbyacusic odpowiedzialne jest zwyrodnienie komórek słuchowych zewnętrznych. W badaniach na zwierzętach przeprowadzonych przez Grattona oceniano prążek naczyniowy, stwierdzając związane z wiekiem zmiany w mikrokrążeniu [49] oraz spadek potencjału endolimfatycznego, nie mające jednak, co ciekawe, istotnego wpływu na progi słuchu [50].

Badania na zwierzętach pozwalają kontrolować zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe.

W badaniach na naturalnie starzejących się gerbilach mongolskich Adams stwierdził, że większość zmian związanych z wiekiem ujawniała się na poziomie komórek słuchowych, stosunkowo niewiele zaś w obrębie prążka naczyniowego i zwoju spiralnego [51]. Co interesujące, stwierdzono ogromną zmienność w tej stosunkowo jednorodnej grupie, co wskazuje na prawdopodobieństwo wpływu czynników genetycznych, które w badaniach tych nie były kontrolowane.

Uzyskane wyniki mogłyby sugerować, że za powstawanie uszkodzeń słuchu spowodowanych wiekiem odpowiadają uszkodzenia na poziomie ślimaka. Lokalizacja miejsca uszkodzenia w obrębie ślimaka jest mniej oczywista. Do pewnego stopnia wyniki badań wskazują na zajęcie wielu miejsc, jednakże wydaje się, że najbardziej odpowiedzialne za to zjawisko są komórki słuchowe zewnętrzne [52].

### Etiologia presbycusis

W powstawaniu presbycusis bierze udział, bądź jest jego przyczyną, wiele czynników ogólnych. Jednakże większość badań na ten temat było słabo kontrolowanych lub nie brano w nich pod uwagę tak ważnych zmiennych jakimi są wiek i hałas.

Już w 1902 roku wysunięto hipotezę, że za powstawanie presbycusis są odpowiedzialne choroby układu sercowo-naczyniowego i nadciśnienie tętnicze [53]. W przekrojowych badaniach przeprowadzonych przez Mościckiego populacją referencyjną była grupa osób uczestniczących w projekcie *Framingham Heart Study*, dotyczącym układu krążenia. Stwierdził on, że 83% osób wykazywało co najmniej niewielkiego stopnia uszkodzenia słuchu. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że istotny, jakkolwiek niewielki, wpływ na rozwój uszkodzenia słuchu miały takie czynniki jak: narażenie na hałas, ciężkie choroby ogólnoustrojowe, choroba Meniera i obciążający wywiad rodzinny [54], jednakże najistotniejszym czynnikiem ryzyka był wiek. Tę samą kohortę wykorzystał w 1993 roku Gates, który próbował skorelować występowanie chorób sercowo-naczyniowych z presbycusis [55]. Stwierdził on, że czynniki sercowo-naczyniowe nie mają bezpośredniego związku z utratą słuchu, z wyjątkiem skurczowego ciśnienia krwi (lecz nie rozkurczowego). Inne liczne badania nie wykazały zależności między chorobami sercowo-naczyniowymi i presbycusis. W 1993 roku Parving badała 5000 osób przez okres 10 lat i nie wykazała żadnych zależności między tymi czynnikami [56]. Ciekawą obserwacją, która może wpływać na interpretację powyższych wyników było wykazanie zależności między narażeniem na hałas a nadciśnieniem tętniczym [57-59].

Brano również pod uwagę wpływ nadmiernej gęstości krwi na powstawanie presbycusis. Browning [60] stwierdził występowanie zależności między zwiększoną lepkością krwi a osłabieniem słuchu, jakkolwiek prognozy słuchu pozostawały w zakresie wartości prawidłowych. Wyniki tej pracy, podobnie jak uzyskane w innych badaniach dotyczących gęstości krwi i słuchu, nie pozwalają na rozstrzygnięcie problemu.

Zależności między narażeniem na hałas a presbycusis oceniane były w badaniach przekrojowych porównujących populacje osób nienarażonych i narażonych na hałas. W badaniu Rosen populacje osób nienarażonych obejmowały plemiona mieszkające na terenie Sudanu zwane Mabaan [61], plemię Todas żyjące na izolowanych terenach górzystych w południowych Indiach oraz mieszkańców wysp Orkney [63]. Populacje te zostały porównane z populacjami mieszkającymi w okręgach przemysłowych: Glorig w stanie Wisconsin i Hinchliff w Anglii [65]. Zgodnie z przewidywaniami populacja nienarażona na hałas miała lepszy słuch w starszym wieku. Interesujący był fakt, że plemię Mabaan różniło się od wyspiarzy z Orkney w aspekcie, że w wieku do 60 lat Mabaan mieli gorszy słuch, zaś po 60 roku życia – istotnie lepszy. Mogłoby to wskazywać na większe znaczenie czynników genetycznych niż środowiskowych [66].

W 1960 roku Del Guidice powiązał występowanie presbycusis z miażdżycą tętnic i hipercholesterolemią [67]. Rosen porównał populację osób z wysokim poziomem cholesterolu pochodzącą z Finlandii z jugosłowiańską grupą o niskim poziomie cholesterolu i niską częstością występowania epizodów sercowo-naczyniowych [68]. Grupa z Jugosławii wykazywała wolniej postępujące pogorszenie słuchu wraz z wiekiem, lecz nie potwierdzono, czy nie była to raczej zależność przypadkowa, niż związek przyczynowo-skutkowy.

Pujol zaproponował hipotezę, według której znaczącą rolę w mechanizmie powstawania presbycusis odgrywa glutaminian [69]. Glutaminian jest neuroprzekaznikiem między komórkami słuchowymi wewnętrznymi i włóknami nerwu słuchowego. Teoria ta zakłada, że nadmierne wydzielanie glutaminianu, będące wynikiem nadmiernej stymulacji narządu słuchu przez hałas lub niedotlenienie, na które narażony jest człowiek w trakcie swojego życia, powoduje duży napływ jonów wapnia. W efekcie zachwiana jest równowaga jonów wapnia i staje się on toksyczny dla komórek, co prowadzi do ich śmierci. Potwierdzenie tej teorii uzyskano w badaniach z zastosowaniem kwasu kainowego, analogu glutaminianu. Jednakże użyteczność tej hipotezy dla wyjaśnienia zjawiska presbycusis jest kwestionowana w świetle obserwacji, że większość zmian obserwowanych w presbycusis dotyczy

komórek słuchowych zewnętrznych, dla których glutanimian nie jest neuroprzekaznikiem.

Jony wapnia mogłyby odgrywać ważną rolę w powstawaniu presbyacusic w innym niż oparty na glutaminianie mechanizmie. W małych, przekrojowych badaniach sugerowano, że pacjenci przyjmujący leki blokujące kanały wapniowe wykazywali lepsze progi słyszenia w audiometrii tonalnej niż pacjenci nieleczeni tymi preparatami [70, 71]. Efekt ten jednak obserwowano jedynie u kobiet i może on być wynikiem błędu związanego z doborem badanej populacji. Zakładano również istnienie zależności między presbyacusic a chorobami metabolicznymi kości. W małym badaniu przeprowadzonym na grupie 56 osób z tymi schorzeniami kości [72] stwierdzono wysoki poziom wapnia i fosfatazy zasadowej we krwi skorelowany z presbyacusic, co sugerowało możliwe ochronne działanie witaminy D. W późniejszych, większych badaniach rozpatrywano szkodliwe działanie zmian jonów wapnia we krwi na słuch [73].

Oceniano również zależność między hiperlipidemią i presbyacusic. Rosen [61] sugerował, że dobry stan słuchu plemienia Mabaan częściowo może być wynikiem stosowanej przez nich diety i niskiego poziomu lipidów, jakkolwiek nie oznaczano poziomu tych związków w surowicy. Spencer w 1973 roku [74] w badaniach przeprowadzonych w dużej grupie 444 osób z czuciowo-nerwowym uszkodzeniem słuchu (SNHL) u 46% z nich stwierdził znacznego stopnia hiperlipoproteinemię. Jednakże wyników nie odniesiono do grupy kontrolnej, nie podano również, jaki poziom przyjęto za prawidłowy. W 1997 roku Jones [75] nie znalazł różnic w częstości występowania czuciowo-nerwowego uszkodzenia słuchu w populacji osób z hiperlipidemią w porównaniu z grupą kontrolną, nie stwierdził również różnic w częstości występowania hiperlipidemii w grupach osób z czuciowo-nerwowym uszkodzeniem słuchu i bez niedosłuchu. Na podstawie tych badań stwierdził, że hiperlipidemia nie ma wpływu na utratę słuchu przy kontrolowaniu wieku jako zmiennej zakłócającej.

Parving założyła, że na powstawanie presbyacusic mogą mieć wpływ takie choroby jak cukrzyca oraz niedoczynność tarczycy [76]. Badała ona grupę osób z niedoczynnością tarczycy oraz dwie grupy chorych na cukrzycę – jedną z mikroangiopatią, a drugą bez tego typu powikłań. Autorka nie stwierdziła w tych grupach chorych większego ubytku słuchu spowodowanego procesem starzenia się, niż w dobranej pod względem wieku i płci grupie kontrolnej. Brak różnic między grupą chorych na cukrzycę a dobraną do niej grupą kontrolną dotyczył czynności ślimaka oraz występowania zaburzeń pozaślimakowych. Jednakże w innych badaniach u 40% osób chorych na cukrzycę wykazano nieprawidłowości w badaniu słuchowych potencjałów wywołanych z pnia mózgu (ABR), jakkolwiek bez towarzyszącego podwyż-

szenia progów słuchu w audiometrii tonalnej, co mogłoby sugerować łagodną encefalopatię cukrzycową [77].

Prawidłowa czynność ślimaka zależy od około 100 genów [78] i rozważane było genetyczne tło rozwoju presbyacusic. Ponieważ zjawisko to występuje jedynie u osób starszych, badania pokoleń zajęłyby zbyt długi okres czasu. Nowoczesny model małej liczebnie rodziny sprawia, że trudne jest również zastosowanie analizy powiązań (*linkage*), a także kontrola czynników środowiskowych. Istnieje natomiast dobry myszy model zwierzęcy, szczególnie przydatny do badań jest szczep myszy szybko starzejących się (*senescence accelerated mouse - SAM*). Badania ABR oraz histopatologiczne wykazały, że jest to użyteczny model dla badania presbyacusic u ludzi [79]. Myszy tego szczepu wykazują trwałe i postępujące zmiany zwyrodnieniowe narządu Cortiego [79]. W badaniach na innych szczepach myszy wykazano genetyczną zgodność między głuchotą u myszy i ludzi. Na przykład myszy Shaker 1 mają defekt w genie kodującym miozynę VIIa, białko szczególnie ważne dla czynności komórek słuchowych zewnętrznych, ten sam defekt został wykryty w zespole Usher USH 1B, a także w izolowanej głuchocie typu DFN B2 [80]. Stwierdzono, że uszkodzenie słuchu spowodowane wiekiem ma u myszy silne podstawy genetyczne. W 1996 wśród szczepów myszy, u których wraz z wiekiem rozwijała się głuchota, odkryto szczep C57BL/6J, który był szczególnie wrażliwy na działanie hałasu [81]. W roku 1997 ustalono lokalizację alleli odpowiedzialnych za ten proces w chromosomie 10 oraz ustalono, że związany jest on z produkcją jednego z białek występujących w ścisłych połączeniach międzykomórkowych ( $\alpha$ -1 *gap junction protein*) [80]. Gen ten, znany pierwotnie jako B6, koduje „szczególną” rodzinę krótkich łańcuchów kolagenu, które stwierdza się jedynie w obrębie ślimaka. Są one szczególnie ważne w tworzeniu połączeń międzykomórkowych. Mutacje genetyczne przejawiają się fenotypowo jako postępująca czuciowo-nerwowa utrata słuchu, analogiczna do presbyacusic. Gen B6 został nazwany genem utraty słuchu u dorosłych lub Ahl (*adult hearing loss*).

W trakcie następnych badań znaleziono trzy geny, które odpowiadały za postępującą utratę słuchu u dorosłych myszy. Są to: Ahl, Ahl2 i Ahl3, które kodują syntezę „szczególnych” rodzajów kolagenów. Ahl i Ahl2 znajdują się w chromosomie 10, miejsce Ahl3 nie zostało jeszcze ustalone. Ciekawe eksperymenty przeprowadzono krzyżując szczepy myszy z jednym genem Ahl, oznaczone jako szczep B, ze szczepem posiadającym wszystkie geny utraty słuchu Ahl, Ahl2 i Ahl3, oznaczonym jako szczep D [82]. Myszy B, jak oczekiwano, fenotypowo wykazywały lepszy słuch niż myszy D. Jednakże myszy skrzyżowane wykazywały słuch z zakresu między B i D, choć pojawiła się pewna liczba myszy ze słuchem gorszym niż w szczepie D, za co prawdopodobnie odpowiadają inne

geny [82]. Ta ostatnia praca wskazuje, że w modelu presbycusis u myszy istotne znaczenie mają wszystkie geny Ahl oraz, być może, jeszcze jakieś inne geny.

Szczegółowa analiza genetyczna u ludzi będzie musiała poczekać na opracowanie „genetycznego układu scalonego (*genetic chip*)”, który pozwoli na analizowanie danych od dużej liczby ludzi. Jednakże w żydowskiej rodzinie, której członkowie cierpieli na postępujące uszkodzenie słuchu związane z wiekiem, zdołano prześledzić losy aż sześciu pokoleń wstecz do roku 1843, w wyniku czego odkryto nieprawidłowy gen w chromosomie 5. Gen ten jest znany jako POU 4F3, uczestniczy on w transkrypcji czynnika transkrypcyjnego, którego ekspresja zachodzi jedynie w komórkach słuchowych ślimaka i jest niezbędny dla końcowego różnicowania tych komórek i ich odżywiania [83]. Delecja ósmej pary zasad powoduje izolowaną głuchotę znaną obecnie jako DFNA 15. Możliwe, że wyniki badania tego genu lub genów homologicznych do niego będzie można ekstrapolować na całą populację. Badania nad genetycznym tłem presbycusis przeprowadzono również na kohorcie Framingham [84]. Porównywano pogorszenie słuchu związane z wiekiem u genetycznie niespokrewnionych par małżonków do genetycznie spokrewnionego rodzeństwa oraz par rodzice – dzieci. Stwierdzono, że istnieją ścisłe powiązania rodzinne. Były one bardziej zauważane u kobiet i sięgały do 55%. U mężczyzn ten trend był mniej wyrażony, być może ze względu na większą częstość występowania narażenia na hałas. Gates i wsp. [85] sugerował występowanie „genetycznego dziedziczenia presbycusis”.

Geny mitochondrialne są następną grupą genów, które mogą mieć znaczenie w procesie presbycusis. Mitochondria, których mogą być w komórce tysiące, są odpowiedzialne za procesy fosforylacji oksydacyjnej, w których wytwarzane jest ATP warunkujące aktywność komórki. DNA mitochondrialne (mtDNA) jest upakowane w dwóch do 10 chromosomów, z których każdy zawiera 13 genów kodujących białka oraz geny warunkujące ekspresję dwóch rRNA mitochondrialnych oraz 22 tRNA swoistych dla organelli komórkowych. Wszystkie one tworzą czynnościową jednostkę mitochondrium [85, 86]. Mutacje mitochondrialne skutkują utratą produkcji ATP, co szczególnie ma wpływ na komórki o dużym zapotrzebowaniu energetycznym. Największe zapotrzebowanie na energię w obrębie ślimaka wykazują komórki słuchowe zewnętrzne. Uważa się, że mutacje mitochondrialne mają udział w starzeniu się całego organizmu [87]. DNA mitochondrialne jest bardziej podatne na mutację od innych DNA komórki. mtDNA ma bowiem ścisły kontakt z wolnymi rodnikami powstającymi w procesach oksydacyjnych komórki, a nie posiada ochrony histonu i mechanizmów naprawczych, które stanowią zabezpieczenie dla komórkowego DNA [88].

Ludzkie mtDNA wykazuje częstą delecję w obrębie nukleotydu 4977. Częstość występowania tej delecji wzrasta w starszym wieku w porównaniu z kontrolą [89]. Stwierdzono, że u osób starszych istotnie wzrasta częstość mutacji genu kodowanego przez mtDNA dla cytochromalnej oksydazy II. Fischel-Ghodsian i wsp. [88] stwierdzili, że miejscem tej mutacji u osób starszych jest zwoj spiralny i prążek naczyniowy. To mogłoby sugerować, że mtDNA wywiera niewielki wpływ na powstawanie presbycusis, ponieważ zjawisko to oszczędza komórki słuchowe zewnętrzne. Siedman [89] badał mtDNA na modelu zwierzęcym. W tym celu używał szczury, które, tak jak człowiek, często wykazują delecję pary zasad 4831. Badał on prążek naczyniowy oraz nerw słuchowy i mózg szczurów, poprzedzając ocenę pomiarem ABR. Stwierdził dodatnią zależność między występowaniem tej częstej delecji a utratą słuchu, co może odgrywać rolę w presbycusis [90, 91].

Badano również zależności z genami głównego układu zgodności tkankowej MHC (MHC – *major histocompatibility complex*). Grupa tych genów koduje syntezę trzech grup białek odpowiedzialnych za odpowiedź immunologiczną. Są to: w grupie I – geny A, B, C; w grupie II – DR, DP i DQ oraz w grupie III – niektóre białka kompleksu dopełniacza, ciepłostabile białko 70 oraz TNF- $\alpha$ . Zainteresowanie genami MHC dotyczy ewentualnych związków z genem odpowiedzialnym za utratę słuchu. Bernstein [92] stwierdził, że czuciowo-nerwowe uszkodzenie słuchu jest 17 razy bardziej prawdopodobne u osób mających genotyp A1/B8/DR3, ponadto w grupie z tym genotypem 8,5 razy bardziej prawdopodobne jest uszkodzenie starcze słuchu o typie „prążkowy”. Wysłunięto również teorię, że u podłoża presbycusis mogą leżeć mechanizmy immunologiczne. Bernstein [92] zakładał, że eryocyty, które przyłączają defektywny składnik komplementu C3b nie mogą usuwać kompleksów immunologicznych dla kolagenu typu II ślimaka, jednakże niewiele wskazuje, że jest to przyczyna presbycusis.

Następna dziedzina badań nad mechanizmami presbycusis związana jest z apoptozą. Czy zaprogramowana śmierć komórek może być przyczyną presbycusis? Usami porównał nasilenie apoptozy w różnych częściach ślimaka u dwóch szczepów myszy, jednego o przyspieszonym starzeniu się i drugiego starzejącego się wolniej. Dla identyfikacji fragmentowanego DNA w komórkach apoptycznych stosował on technikę tunelową [93]. Komórki barwiące się dodatnio stwierdzono w obrębie komórek słuchowych, komórek podporowych i komórek prążka naczyniowego, lecz nie znaleziono w komórkach zwoju spiralnego. Odpowiada to zmianom histologicznym obserwowanym u ludzi, jakkolwiek przyczyna wywołująca apoptozę komórek ślimaka nie jest znana.

## Podsumowanie

W badaniach nad presbycusis lub uszkodzeniem słuchu związanym z wiekiem, konieczna jest pewność, że wykluczono inne przyczyny czuciowo-nerwowego uszkodzenia słuchu. Miejscem powstawania zaburzeń jest ślimak, na co wskazują wiarygodne wyniki badań, jednakże wraz z wiekiem uszkodzenie występuje w wielu miejscach w obrębie ślimaka. Stwierdzenie, które

z nich ma największe znaczenie czynnościowe nadal jest przedmiotem kontrowersji, jednakże autorzy opracowania sugerują, że dostępne wyniki badań wskazują na komórki słuchowe zewnętrzne.

Etiologia presbycusis jest znacznie mniej pewna, jednakże wydaje się, że najbardziej prawdopodobne jest złożone podłoże genetyczne. Jest to dziedzina najbardziej obiecująca dla przyszłych badań.

## Piśmiennictwo

- Critchley M. Butterworths Medical Dictionary, 2nd edn. London: Butterworth and Co., 1990.
- Zwarardemaker H. Der Verlust au hohen Tönen mit zunehmendem Alter. Ein neues Gesetz. Arch Ohr Nas und Kehlkopfheilkunde 1874; 32: 53-6.
- Toynbee J. On the pathology and treatment of the deafness attendant upon old age. Mon J Med Sci 1849; 1: 1-12.
- Bunch CC. Age variations in auditory acuity. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1929; 9: 625-36.
- Crowe SJ, Guild SR, Polvought LM. Observations of the pathology of high tone deafness. Bull Johns Hopkins Hosp 1934; 54: 315-80.
- Saxen A. Pathologie und Klinik der Altersschwerhörigkeit. Acta Otolaryngol Suppl 1937; 23: 1-85.
- Saxen A. Inner ear in presbycusis. Acta Otolaryngol 1952; 4: 213-27
- Schuknecht HF. Presbycusis. Laryngoscope 1955; 65: 402-19.
- Schuknecht HF. Further observations of the pathology of presbycusis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1964; 80: 368-82.
- Schuknecht HF, Gacek MR. Cochlear pathology in presbycusis. Ann Otol Rhinol Laryngol 1994; 102: 1-16.
- Bredburg C. Cellular pattern and nerve supply of the human organ of Corti. Acta Otolaryngol Suppl 1965; 236: 1-135.
- Davis A. Hearing in Adults. London: Whurr Publishers, 1995.
- Davis AC, Ostri B, Parving A. Longitudinal study of hearing. Acta Otolaryngol Suppl 1991; 476: 12-22.
- Hinchcliffe R. The anatomical locus of presbycusis. J Speech Hear Disord 1962; 27: 301-10.
- Maspetiol R, Semmette D. Les testes d'audiométric tonal dans les atteintes auditives corticales et centrales. Int AudioI 1968; 7: 66-76.
- Feldman RM, Reger SN. Relations between reaction time and ages. J Speech Hearing Res 1967; 10: 479-95.
- Welsh LW, Welsh JJ, Healy MP. Central presbycusis. Laryngoscope 1985; 95: 128-36.
- Soucek S, Michaels J. Hearing Loss in the Elderly. Loon: Springer-Verlag, 1990.
- Gaeth JH. Study of Phonemic Regression in Relation to Hearing Loss (Thesis). Chicago: Northwestern University, 1948.
- Holmes AE, Kricos PH, Kessler RA. A closed versus open set measure of speech discrimination in normally hearing young and elderly adults. Br J Audiol 1988; 22: 29-33.
- Hansen CC, Reske-Nielsen E. Pathological studies in presbycusis. Cochlear and central findings in 12 aged patients. Arch Otolaryngol 1965; 82: 115-32.
- Konigsmark BW, Murphy EA. Volume of the ventral cochlear nucleus in man: its relationship to neuronal population and age. J Neuropathol 1972; 31: 304-16.
- Nixon JC, Glorig A, High WS. Changes in air and bone conduction thresholds as a function of age. J Laryngol Otol 1962; 76: 288-99.
- Lehnhardt E. Clinical Aspects of Inner Ear Deafness. Berlin: Springer, 1984.
- Soucek S, Michaels L. Hearing Loss in the Elderly. London: Springer-Verlag, 1990.
- Prijis VF. On peripheral auditory adaptation II. Comparison of electrically and acoustically evoked action potential in the guinea pig. Acoustica 1980; 45: 35-47.
- Kemp DT. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. J Acoustic Soc Am 1978; 64: 1386-91.
- Brownell WE, Bader CR, Bertrand D, Ribaupierre Y. Evoked mechanical responses of isolated cochlear outer hair cells. Science 1985; 227: 194-6.
- Zenner HP. Motile responses in outer hair cells. Hearing Res 1986; 22: 83-90.
- Bonfils P, Bertrand Y, Uziel A. Evoked otoacoustic emissions: Normative data and presbycusis. Audiology 1988; 27: 27-35.
- Avan P, Elbez M, Bonfils P. Click evoked otoacoustic emissions and the influence of high frequency hearing losses in humans. J Acoust Soc Am 1997; 101: 2771-7.
- Prieve R. COAEs and SSOAEs in adults with increasing age. Ear Hear 1995; 16: 521-9.
- Collet L, Moulin A, Gartner M, Morgon A. Age-related changes in otoacoustic emissions. Ann Otol Rhinol Laryngol 1990; 99: 993-7.
- Strouse AL, Ochs MT, Hall JW IIIrd. Evidence against the influence of ageing on distortion product otoacoustic emissions. J Am Acad Audiol 1996; 7: 339-45.
- Avan P, Bonfils P, Loth D, Elbes M, Erming M. Transient evoked otoacoustic emissions and high frequency acoustic trauma in the guinea pig. J Acous Soc Am 1995; 97: 3012-20.
- Takahashi S, Ikeda K, Kobayashi T, Takasaka T, Ohyama K, Wada H. Effect of age on distortion product otoacoustic emissions. J Oto-Rhino-Laryngol Soc Jpn 1996; 99: 978-84.
- Nieschalk M, Hustert B. Clinical application of distortion products of otoacoustic emissions in presbycusis. Laryngo-Rhino-Otologie 1996; 75: 129-34.
- Iurato S, Bredberg G, Bock G. Functional histopathology of the human audiovestibular organ. Eurodata Hear Proj. Commission of the European Communities, 1982.
- Sercer A, Krmptotic J, Uber die Ursache der proressiven Altersschwerhörigkeit, (Presbycusis). Acta Otolaryngol Suppl 1958; 143: 5-36.

40. Krmptotic-Nemanic J. A new concept of the pathogenesis of presbycusis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1971; 93: 161-6.
41. Nomura Y, Kawabata I. Loss of stereocilia in the human organ of Corti. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1979; 222: 181-5.
42. Otte J, Schuknecht HF, Kerr AG. Ganglion cell population in normal and pathological human cochleae. Implications for cochlear implantation. *Laryngoscope* 1978; 88: 1231-46.
43. Pauler M, Schuknecht HF, White JA. Atrophy of the stria vascularis as a cause of sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 1988; 98: 754-9.
44. Mayer O. Das anatomische Substrat der Altersschwerhörigkeit. *Arch Ohr Nas und Kehlkopfheilkunde* 1919; 105: 1-12.
45. Jorgensen MB. Changes in ageing in the inner ear. Histopathological studies. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1961; 74: 164-70.
46. Wright A. Giant cilia in the human organ of Corti. *Clin Otolaryngol* 1982; 7: 193-9.
47. Ernstson S. Cochlear morphology in a strain of waltzing guinea pig. *Acta Oto-Laryngol* 1971; 71: 469-82.
48. Bohne BA, Gruner MM, Harding GW. Morphological correlates of ageing in the chinchilla cochlea. *Hearing Res* 1990; 48: 79-92.
49. Gratton MA, Shulte BA. Alterations in microvasculature are associated with atrophy of the stria vascularis in quiet aged gerbils. *Hearing Res* 1995; 82: 44-52.
50. Gratton MA, Schmeidt RA, Schulte BA. Age related decreases in endocochlea potential are associated with vascular abnormalities of the stria vascularis. *Hearing Res* 1996; 102: 181-90.
51. Adams JC, Schulte BA. Histopathologic observations of the ageing gerbil cochlea. *Hearing Res* 1997; 104: 101-11.
52. Wright A, Davis A, Bredburg G, Uleblova L, Spencer H. Hair cell distributions in the normal human cochlea. A report on a European working group. *Acta Otolaryngol Suppl* 1987; 436: 15-24.
53. Alexander G. Zur pathologischen Histologie des Ohrenlabyrinthes mit besonderer Berücksichtigung des Coortischenen Organes. *Arch Ohrenheilkd* 1902; 56: 1-23.
54. Moscicki EK, Elkins EF, Baum HM, McNamara PM. Hearing loss in the elderly: An epidemiologic study of the Framingham Heart Study Cohort. *Ear Hear* 1985; 6: 184-90.
55. Gates GA, Cobb JL, D'Agostino RB, Wolf PA. The relation of hearing in the elderly to the presence of cardiovascular disease and cardiovascular risk factors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119: 156-61.
56. Parving A, Hein HO, Suadicani P, Ostri B, Gyntelberg F. Epidemiology of hearing disorders. *Scand Audiol* 1993; 22: 101-7.
57. Johnsson LG, Hawkins JE. Sensory and neural degeneration with ageing, as seen in microdissections of the human inner ear. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1972; 81: 179-93.
58. Sanden A, Axelsson A. Comparison of cardiovascular responses in noise-resistant and noise-sensitive workers. *Acta Otolaryngol Suppl* 1981; 377: 75-100.
59. Beli S, Sari L, Scarficcia G, Sorrentino R. Arterial hypertension and noise: a cross-sectional study. *Am J Ind Med* 1984; 6: 59-65.
60. Brownig GG, Gatehouse S, Lowe GD. Blood viscosity as a factor in sensorineural hearing impairment. *Lancet* 1986; 1: 121-3.
61. Rosen S, Bergman M, Plester D, EI-Mofty A, Satti MH. Presbycusis study of a relatively noise free population in the Sudan. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1962; 71: 727-43.
62. Kapur YP, Patt AJ. Hearing of Todas of South India. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1967; 85: 400-6.
63. Kell RL, Pearson JCC, Taylor W. Hearing thresholds in an island population in North Scotland. *Int Audiol* 1970; 9: 334-9.
64. Glogic A, Nixon J. Distribution of hearing loss in various populations. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1960; 69: 497-516.
65. Hinchcliffe R. Population studies concerned with presbycusis. *Indian J Otol* 1968; 20: 52-7.
66. Bergman M. Hearing in the Mabaans. A critical review of related literature. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1966; 84: 411-5.
67. DeI Guidice M, Amorelli A. Cholesterolemia and presbycusis. *Arch Ital Otolaryngol* 1960; 68: 175-9.
68. Rosen S, Olin P. Hearing loss and coronary heart disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1965; 82: 236-43.
69. Pujol R, Rebillard G, Puel J-L, Lenoir M, Eybalin M, Recasens M. Glutamate neurotoxicity in the cochlea: A possible consequence of ischaemic or anoxic conditions occurring in ageing. *Acta Otolaryngol Suppl* 1991; 476: 32-6.
70. Mills JH, Matthews U, Lee F-S, Dubno JR, Schulte BA, Weber PC. Gender-specific effects of drugs on hearing levels of older persons. *Ann New York Acad Sci* 1999; 884: 381-8.
71. Lee F-S, Matthews U, Mills JH, Dubno JR, Adkins WY. Gender-specific effects of drugs on hearing levels of older persons. *Otolaryngol Herld Neck Surg* 1998; 118: 221-7.
72. Yamazaki T, Ogawa K, Imoto T, Hayashi N, Kozaki H. Senile deafness and metabolic bone disease. *Am J Otol* 1988; 9: 376-82.
73. Lee FS, Matthews U, Mills JH, Dubno JR, Adkins WY. Analysis of blood chemistry and hearing levels in a sample of older persons. *Ear Hear* 1998; 19: 180-90.
74. Spencer JT. Hyperlipoproteinemia in the aetiology of inner ear disease. *Laryngoscope* 1973; 83: 639-78.
75. Jones NS. Hyperlipidaemia and Hearing Loss. (MD Thesis) University of London, 1997.
76. Parving A. Hearing problems and hormonal disturbance in the elderly. *Acta Otolaryngol Suppl* 1991; 476: 44-53.
77. Parving A, Elberling C, Balle V, Parbo J, Dejgaard A, Parving HH. Hearing disorders in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Audiology* 1990; 29: 113-21.
78. Morton NE. Genetic epidemiology of hearing impairment. *Ann New York Acad Sci* 1991; 630: 16-31.
79. Saitoh Y, Hosokama M, Shimada A, Watanabe Y, Yasuda N, Takeda T i wsp. Age related hearing impairment in the senescence accelerated mouse (SAM). *Hearing Res* 1994; 75: 27-37.
80. Faddis BT, Hughes RM, Miller JD. Quantitative measures reflect degeneration, but not regeneration in the deafness mouse organ of Corti. *Hearing Res* 1998; 115: 6-12.
81. Johnson KR, Erway LC, Cook SA, Willott JF, Zheng QY. A major gene affecting age related hearing loss in C57BL/6J mice. *Hearing Res* 1997; 114: 83-92.
82. Erway LL, Shiau Y-W, Davis RR, Krieg EF. Genetics of age related hearing loss in mice III. Susceptibility of inbred and F1 hybrid strains to noise induced hearing loss. *Hearing Res* 1996; 93: 181-7.
83. Willot JF, Erway LC, Archer JR, Harrison DE. Genetics of age-related hearing loss in mice II. Strain differences and effects of caloric restriction on cochlear pathology and evoked response threshold. *Hearing Res* 1995; 88: 143-55.
84. Willot JF, Erway LC. Genetics of age-related hearing loss in mice IV. Cochlear pathology and hearing loss in 25 BXD recombinant inbred mouse strains. *Hearing Res* 1998; 119: 27-36.

85. Gates GA, Couropmitree MP, Myers RH. Genetic associations in age-related hearing thresholds. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 654-9.
86. Vahava O, Morell R, Lynch ED, Weiss S, Kagan ME, Ahituv N i wsp. Mutation in transcription factor POU4F3 associated with inherited progressive hearing loss in humans. *Science* 1998; 279: 1950-4.
87. Attardi G, Schatz G. Biogenesis of mitochondria. *Ann Rev Cell Biol* 1988; 4: 289-333.
88. Nagley P, Zhang C, Martin u s RD, Vaillant F, Linnane A W. Mitochondrial DNA mutation and human ageing. *Molecular biology, bioenergetics and redox therapy*. w: DiMauro S, Wallace DC, eds., *Mitochondrial DNA in Human Pathology*. New York: Raven Press, 1993; 54-72.
89. Fischel-Ghodsian N, Bykhovskaya Y, Taylor K, Kahen T, Cantor R, Ehrenman K i wsp. Temporal bone analysis of patients with presbycusis reveals high frequency of mitochondrial mutations. *Hearing Res* 1997; 110: 147-54.
90. Seidman MD, Bai U, Kahn MJ. The association of mitochondrial DNA deletions and cochlear pathology: a molecular biological tool. *Laryngoscope* 1996; 106: 777-83.
91. Seidman MD, Bai U, Kahn MJ, Quirk WS. Mitochondrial DNA deletions associated with ageing and presbycusis. *Arch Otolaryngol Head Neck Sur* 1997; 123: 1039-45.
92. Bemstein JM, Shanahan TC, Schaffer FM. Further observations on the role of the MHC genes and certain hearing disorders. *Acta Otolaryngol Stockh* 1996; 116: 666-71.
93. Usarni S, Takurni Y, Fijita S, Shinkawa H, Hosokawa M. Cell death in the inner ear associated with ageing in apoptosis? *Brain Res* 1997; 747: 147-50.