



**UNIwersYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**

Collegium Medicum
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Bydgoszcz 2022 r.



**UNIwersytet
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**
Wydział Lekarski
Collegium Medicum w Bydgoszczy

lek. Rafał Wierziński

Czynniki prognostyczne w farmakoterapii niedosłuchu ślimakowego

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

**Promotor:
prof. dr hab. n. med. Henryk Kaźmierczak**

Bydgoszcz 2022 r.

Panu **Profesorowi dr hab. n. med. Henrykowi Kaźmierczakowi**,
Kierownikowi Kliniki Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej
z Pododdziałem Audiologii i Foniatrii Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 w Bydgoszcy
za wszechstronną pomoc i czas poświęcony przy realizacji niniejszej pracy
składam gorące podziękowania.

Spis treści

I. Wstęp.....	2
1. Anatomia przewodu ślimaka.....	2
2. Przyczyny niedosłuchu odbiorczego.....	6
3. Presbycusis – utrata słuchu związana z wiekiem.....	10
4. NIHL – Pogorszenie słuchu w wyniku oddziaływania hałasu.....	12
5. Nagła głuchota.....	14
6. Wpływ cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, niewydolności krążenia kręgowo-podstawnego na ucho wewnętrzne.....	17
II. Założenia pracy.....	20
III. Cel pracy.....	22
IV. Materiał badań.....	23
V. Metoda badania.....	27
VI. Wyniki.....	37
VII. Dyskusja.....	62
VIII. Wnioski.....	68
Streszczenie.....	69
Abstract.....	72
Bibliografia.....	75
Załączniki.....	80

I. Wstęp

1. Anatomia przewodu ślimaka

Przewód ślimaka zawierający struktury receptora słuchowego, długości około 30 mm, mieszczący się w kanale spiralnym kostnym zbudowany z trzech ścian, wśród których na ścianie bębnekowej zlokalizowany jest narząd spiralny Cortiego. Narząd ten przebiega wzdłuż całego przewodu ślimakowego oprócz kątnicy przedsionkowej. Zbudowany jest z komórek słuchowych oraz komórek zrębu utrzymujących te pierwsze w ich położeniu. Komórki zmysłowe – właściwe komórki słuchowe do których przyłączają się zakończenia nerwowe eferentne oraz włókna nerwowe aferentne dzielą się na 2 typy.

Komórki słuchowe zewnętrzne w liczbie od 12000 do 20000, zgrupowane są w 3-5 rzędach. Posiadają większą pobudliwość, co jest istotne w patologii słuchu. Są również bardziej odporne na czynniki toksyczne oraz na dźwięki o wysokim natężeniu.

Z kolei komórki słuchowe wewnętrzne (ok. 3500) o większej zdolności analizy akustycznej, najlepiej różnicujące częstotliwość, są bardzo wrażliwe na uszkodzenie niedokrwienne czy toksyczne.

Komórki słuchowe zewnętrzne i wewnętrzne skupione są w narządzie Cortiego w dwóch filamentach – odpowiednio zewnętrznym i wewnętrznym, opierając się na błonie podstawnej, zbliżając się do siebie wierzchołkami. Tworzą w ten sposób tunel wewnętrzny – Cortiego wypełniony tzw. trzecią chłonką. Komórki słuchowe znajdujące się bliżej podstawy ślimaka są najbardziej wrażliwe na wysokie częstotliwości dźwięków i jednocześnie

najbardziej wrażliwe na niedotlenienie. Te, które zlokalizowane są bliżej szczytu odbierające niższe częstotliwości wykazują większą odporność na dźwięki o wysokiej częstotliwości.

Błoniasty przewód ślimaka znajdując się w obrębie ślimaka kostnego może ulegać uszkodzeniu w przypadku urazu głowy połączonego ze wstrząśnieniem błędnika, przy złamaniach kości skroniowej przebiegających przez ślimak kostny.

Płyny ucha wewnętrznego, wypełniające błędnik – peri- oraz endolimfa stanowią istotny element w fizjologii ślimaka. Perilimfa stanowiąca warstwę osłaniającą w błędniku kostnym jego elementy błoniaste, łączy się z przestrzenią podpajęczynówkową wodociągiem ślimaka, jej skład jest zbliżony do płynu mózgowo-rdzeniowego. Wydziela się i uwalnia w obrębie prążka naczyniowego oraz splotu naczyniowego wrzecionka. Odgrywa ona ważną rolę w procesach elektrochemicznych, które zachodzą w komórkach zmysłowych ślimaka. Wykazano zależność pomiędzy wartością jonów w perilimfie, a wielkością mikrofonicznych potencjałów ślimakowych. Z kolei endolimfa charakteryzująca się bardzo wysokim stężeniem jonów potasu w stosunku do innych płynów ustrojowych ma wydzielać się i wchłaniać w obrębie worka endolimfatycznego. Poglądy co do krążenia endolimfy nie są do tej chwili jednoznaczne, nie mniej bierze ona udział w aspekcie wymiany jonowej w procesach elektrochemicznych zachodzących w komórkach zmysłowych ślimaka. [1] [2] [3] [4]

Naczynia tętnicze i żyłne ślimaka

Zasadniczą tętnicą jest tętnica błędnikowa, nazywana także tętnicą słuchową wewnętrzną, będącą gałęzią tętnicy mózdkowej przedniej dolnej lub tętnicy podstawnej, stąd możliwe zaburzenia w przypadku niewydolności układu tętniczego kręgowo-podstawnego. Jej odgałęzienia to tętnica przedsionkowa, unaczyniająca tu błędnik tylny tj. plamki oraz przedni i boczny przewód półkolisty.

Kolejne odgałęzienie stanowi tętnica przedsionkowo-ślimakowa zaopatrująca zakręt podstawny ślimaka, a także części tylne woreczka i łagiewki. Ostatnie odgałęzienie to tzw. tętnica ślimakowa dostarczająca krew do części zakrętu podstawnego oraz do zakrętu środkowego i szczytowego.

Należy podkreślić, że tętnice ślimaka to tętnice końcowe, bez kolateral, co ma istotne znaczenie w przypadkach niedotlenienia.

Krew żylna ze ślimaka odpływa trzema drogami. Pierwsza to żyła wodociągu przedsionka uchodząca do zatoki skalistej dolnej lub opuszki żyły szyjnej wewnętrznej. Drugą stanowi żyła kanalika ślimaka, która jak pierwsza uchodzi do wyżej wymienionych naczyń żylnych. Pozostałe struktury naczyniowe żyłne to naczynia otaczające nerw VIII. Istotne jest, że naczynia żyłne błędniaka w kącie mostowo-mózdkowym łączą się z żyłami opon mózdku i zatoką skalistą górną. Jest to droga potencjalnego penetrowania zakażeń do wnętrza czaszki z ucha wewnętrznego. [1] [2] [3] [4]

Unerwienie ślimaka

Część ślimakowa nerwu VIII to nerw słuchowy utworzony z włókien nerwowych, które odchodzą od komórek zmysłowych, słuchowych zewnętrznych i wewnętrznych narządu Cortiego. W obrębie kanału spiralnego tworzą zwój spiralny ślimaka. Dośrodkowe włókna tegoż zwoju poprzez otwory w paśmie spiralnym, a następnie przez otwór środkowy w dnie przewodu słuchowego wewnętrznego łączą się poprzez nerw ślimakowy. Zwój spiralny jest I neuronem drogi słuchowej, II neuron stanowią komórki jąder ślimakowych. Trzecim neuronem są komórki nerwowe jąder ciała czworobocznego, wzgórką dolnego, blaszki czworaczej oraz wstęgi bocznej. Dalszy przebieg włókien nerwowych to droga do ciała kolankowatego przyśrodkowego (IV nerw). Kolejny odcinek tej drogi to promienistość słuchowa dochodząca do struktur korowych skroniowych (zakręty Heschla i pola Brodmanna). Powyższe struktury to część aferentna drogi słuchowej.

Jej część eferentną stanowią włókna dochodzące do ślimaka drogą pęczka oliwkowo-ślimakowego z jąder przedsionkowych. Włókna eferentne wychodzące z oliwki górnej, które przebiegają wraz z częścią przedsionkową n. VIII łączą się z częścią ślimakową tego nerwu tworząc tzw. Nerw Oorta. Pełnią one funkcję hamującą dla komórek zmysłowych tak przedsionkowych jak i ślimakowych.

Jeśli chodzi o unerwienie autonomiczne ucha wewnętrznego to uważa się, że stanowią je włókna nerwowe od zwoju szyjnego górnego, idące wzdłuż gałązek tętnicznych

błądnika. Struktury uszne ślimaka mogą ulegać uszkodzeniom obejmującym n. VIII, jak w przypadku patologii w obrębie przewodu słuchowego wewnętrznego jak jak również zaburzenia czynności mogą dotyczyć poszczególnych odgałęzień np. w wewnątrzślimakowych nerwiakach czy zmianach wrodzonych. [1] [2] [3] [4]

2. Przyczyny niedosłuchu odbiorczego

Nagłe pogorszenie, słuchu określane często jako nagła głuchota, może mieć formę upośledzenia słuchu większego niż 30 dB lub przybrać postać głuchoty.

Niedosłuch jest upośledzeniem słuchu większym niż 30dB. Prowadzi do trudności w komunikacji.

Głuchota to głębokie upośledzenie słuchu. Słuch jest szczątkowy lub pacjenci nie słyszą wcale. Używają często języka niemego w celu komunikacji.

a) Genetyczne

Dotychczas zidentyfikowano ponad 40 genów mogących przyczyniać się do powstawania niedosłuchu. Opisano ponad 300 zespołów wad genetycznych w których niedosłuch stanowi jeden z elementów współtworzących. [5] Niedosłuch może być kodowany na podłożu recesywnym, dominującym, sprzężony z chromosomem X lub w genomie mitochondrialnym. Mutacje genów mogą być punktowe a nawet dotyczyć zaburzeń całych chromosomów. Część zaburzeń słuchu może ujawnić się późno, w drugiej połowie życia. Niektóre zaburzenia słuchu dziedziczone mitochondrialne wynikają ze zwiększenia wrażliwości na ototoksyczny efekt niektórych leków np. aminoglikozydów.

Jedną z najczęstszych przyczyn recesywnych głuchoty jest mutacja genu kodującego koneksynę 26 – DFNB1. [6]

Do najczęstszych zespołów wad genetycznych, których objawem jest wrodzony niedosłuch należą Zespół Sticklera, Zespół Waardenburga (dziedziczenie dominujące) oraz Zespół Pendreda i Zespół Ushera (dziedziczenie recesywne). Jeśli chodzi o mutacje mitochondrialne (są bardzo rzadkie) to najczęstszym z nich jest Wrodzona Matczyna Głuchota i Cukrzyca (MIDD) – odpowiedzialnym za nią genem jest gen MT-LT1.

Gen TMPRSS3 który jest związany z guzami jajnika jest także odpowiedzialny za płodowy rozwój ucha wewnętrznego i wytwarzanie przychłonki i śródchłonki.

Choroba Charcota-Marie-Tootha jest chorobą neuropatyczną ujawniającą się

w późniejszym okresie życia – opisuje się częste występowanie niedosłuchów w tej jednostce chorobowej. [7]

Choroby autoimmunologiczne w tym opisywany w literaturze Zespół Muckle-Wells'a – rzadka, dziedziczna choroba autoimmunologiczna, która także może prowadzić do niedosłuchu. W tym przypadku opisywane są poprawy słuchu po leczeniu antagonistami interleukiny 1. [8]

b) Wrodzone

Ważną grupą są tu infekcje matki podczas ciąży m. in. Wrodzona różyczka (niedosłuch u 58% badanych pacjentów [9]), wrodzona infekcja CMV, wrodzona Toxoplazmoza. [10]

Hipoplastyczne n. VIII lub zaburzenia rozwojowe ślimaka są często obserwowane m.in. w Z. LAMM, CHARGE. [11]

Opisywaną przyczyną wrodzonego niedosłuchu jest także niedobór GATA2 – zaburzenia układu chłonnego występujące w tej chorobie powodują nieprawidłowy rozwój przestrzeni przychłonkowej wokół kanałów półkolistych ucha wewnętrznego, co w efekcie prowadzi do rozwoju zaburzeń czuciowo-sensorycznych słuchu. [12] [13].

c) Hałas

Hałas jest powszechnym czynnikiem rozwoju niedosłuchu czuciowo-nerwowego. Większość osób w dzisiejszych czasach cierpi w mniejszym lub większym stopniu na postępujące pogorszenie słuchu indukowane hałasem. Mechanizm uszkodzenia polega przeciążeniu i uszkodzeniu receptorów i dróg nerwowych ucha wewnętrznego. Obecnie za niebezpieczny poziom hałasu uważa się 70dB jeśli jest to ekspozycja przedłużona (24 godziny) lub stała. 125 dB to próg bólu i może powodować natychmiastowe uszkodzenie słuchu. Hałas obok starzenia się organizmu jest jednym z głównych mechanizmów presbycusis [14], opisanego dalej. Badania wykazały, że nawet osobiste odtwarzacze muzyki są w stanie istotnie uszkodzić słuch. [15] Inne istotne źródła hałasu mogące uszkodzić słuch to środowisko (sąsiadujące z osiedlami mieszkalnymi lotniska itp.), uraz akustyczny (wybuch petardy), hałas w miejscu pracy.

d) Substancje toksyczne i leki

Najczęściej opisywaną grupą leków wpływającą negatywnie na ucho wewnętrzne są aminoglikozydy.

Opisywana wcześniej mitochondrialna mutacja genetyczna powoduje uwrażliwienie na uszkadzające efekty tych leków.

Do innych znanych leków ototoksycznych należą: Hydrokodon, Metotreksat, diuretyki pętlowe, Sildenafil, wysokie dawki lub częste przyjmowanie NLPZ (m. in. aspiryna, ibuprofen, naproxen, koksyby), chinina, makrolidy (np. erytromycyna), leki cytotoksyczne (np. karboplatyna), desferroksamina.

Do powszechnie używanych związków chemicznych, które mogą wpływać na pogorszenie słuchu należą: azotyn butylu, disiarczek węgla (rozpuszczalnik), styren (prekursor polistyrenu), tlenek węgla, metale ciężkie (cyna, ołów, mangan, rtęć), heksan, etylobenzen, toluen, xylene, trichloroetylen, pestycydy.

Mechanizm uszkodzenia słuchu został szeroko opisany. Prążek naczyniowy generuje wewnątrzślimakowe potencjały.

Przypomina on w swojej budowie nabłonek cewek nerkowych. Zarówno prążek naczyniowy jak i nabłonek kanalików nerkowych uszkadzane są pod wpływem antybiotyków ototoksycznych, związków bromowych, furosemidu, kwasu etakrynowego. Ten ostatni nie tylko hamuje enzymy prążka naczyniowego i indukuje błędy w przepuszczalności błony komórkowej dla jonów, ale także hamuje aktywność mitochondrialną przez co opóźnia przemiany energetyczne prążka. [16] [17] [18]

Przyczyną niedosłuchu trwałego mogą być także zapalenie ucha wewnętrznego oraz złośliwe zapalenie ucha zewnętrznego.

Guzy kąta mostowo-mózdkowego, który jest anatomicznym punktem wyjścia dla nerwu twarzowego i przedsionkowo-ślimakowego, dają objawy uciskowe wspomnianych nerwów. Do najczęstszych należą nerwiaki i oponiaki. [19]

Choroba Meniere'a powoduje ubytek słuchu w paśmie niskich częstotliwości (125Hz – 1000Hz) – charakteryzuje się nagłymi atakami zawrotów głowy trwającymi do kilku godzin poprzedzanymi szumami usznymi, uczuciem pełności w głowie i fluktuacyjnymi zaburzeniami

słuchu. Jest bardzo rzadką chorobą. [20]

Pogorszenie lub utrata słuchu jest jednym z najczęstszych powikłań bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wywołanego przez m.in. pneumokoki, meningokoki, H.Influenzae – oszacowano że około 30% przypadków wykazywało od łagodnego do głębokiego niedosłuchu. Najwyższą grupą ryzyka są dzieci, gdyż około 70% chorych na bakteryjne ZOMR to dzieci poniżej 5 lat. [21]

Z chorób wirusowych najczęściej opisuje się korelację niedosłuchu z AIDS, świnką, odrą i półpaścem (Z. Ramsaya-Hunta). [22] [23]

Ostatnią, rzadką przyczyną infekcyjną głuchoty jest wrodzona kiła. [24]

3. Presbycusis – utrata słuchu związana z wiekiem

Jest to obecnie najczęstsza znana przyczyna niedosłuchu czuciowo-nerwowego w cywilizacjach rozwiniętych. Słuch może zacząć się pogarszać już w wieku 18 lat. Głównie wpływa na zdolność słyszenia dźwięków o wysokich częstotliwościach. Częściej dotyka mężczyzn niż kobiety – jest to prawdopodobnie częściowo związane z ochronnym działaniem kobiecych hormonów płciowych (mowa tu zwłaszcza o estradiolu). Utrata słuchu może być zauważalna przez pacjenta dopiero w późniejszych dekadach życia. [25]

Głównymi objawami niedosłuchu związanego z wiekiem są: dźwięk słyszany jest wytłumiony, osłabiony; trudności z rozmawianiem przez telefon, zaburzenia rozróżniania kierunkowego dźwięku. Charakterystyczny jest objaw tzw. „słyszysz, ale nie rozumiesz” oraz tzw. „cocktail party effect” - pacjent ma problemy ze skupieniem uwagi słuchowej na jednym mówcy podczas rozmowy kilku osób w tym samym czasie.

Dodatkowymi opisywanymi objawami są hyperacusis (wzrost wrażliwości na określone natężenia i częstotliwości dźwięku) i szumy uszne. Wczesnym objawem jest utrata zdolności do słyszenia dźwięków o bardzo wysokich częstotliwościach (powyżej 15kHz) [26], mimo, iż większość pacjentów, jak już wspomniane było wcześniej, zauważa pogorszenie słuchu w późniejszych dekadach życia. Wg badań Lin Baltimore nie zaobserwowano poprawy słuchu dzięki urządzeniom protezującym słuch. [27]

W starzeniu organizmu wyróżnia się trzy komponenty: fizjologiczną degenerację, nosocucis oraz sociocucis.

1. Utrata słuchu jest słabo powiązana z wiekiem. W mniej uprzemysłowionych cywilizacjach pacjenci zachowują dobry słuch aż do starości. Składowymi fizjologicznej degeneracji są: genetyczne skłonności, stres oksydacyjny i stany zapalne.
2. Sociocucis – jest to pogorszenie słuchu w wyniku ciągłego narażenia na hałas otoczenia,

3. Nosoculus – to pogorszenie słuchu w wyniku oddziaływania czynników innych niż hałas. Można do nich zaliczyć: [28] leki ototoksyczne, zmiany naczyniopochodne (np. miażdżyca – której podstawowe czynniki ryzyka to nieprawidłowa dieta i nikotynizm), cukrzyca, nadciśnienie tętnicze.

Patofizjologia presbycusis

Wyróżniamy 4 rodzaje zmian:

1. Czuciowe – dochodzi do degeneracji narządu Cortiego. Charakteryzuje się obustronnym symetrycznym ubytkiem słuchu na wysokich częstotliwościach. Histologicznie dochodzi do utraty komórek rzęskowych i podporowych w zakrętach podstawnych ślimaka.
2. Nerwowe – degeneracja komórek zwoju spiralnego. Związana jest ze znaczną utratą dyskryminacji słuchu. W audiometrii tonalnej występuje ubytek słuchu na wszystkich częstotliwościach.
3. Prążkowe/metaboliczne – charakteryzują się zanikiem prążka naczyniowego we wszystkich zakrętach ślimaka. Powoduje to pogorszenie funkcji ślimaka. W audiometrii tonalnej występuje płaski wykres równomiernie obniżony na wszystkich częstotliwościach. Dyskryminacja słowna pozostaje w normie.
4. Przewodzeniowe ślimaka – dochodzi do zeszywnienia błony podstawnej i pogorszenia ruchomości. W audiometrii tonalnej występują ubytki na wysokich częstotliwościach (krzywa opadająca). [28]

4. NIHL – Pogorszenie słuchu w wyniku oddziaływania hałasu

Jest to uszkodzenie słuchu powstające w wyniku oddziaływania głośnego dźwięku.

Opisuje się trzy poznane mechanizmy uszkodzeń aparatu słuchowego w wyniku działania hałasu:

1. Odpowiedź zapalna – upośledza przepływ krwi, w wyniku czego dochodzi do hipoksji śródchłonki. Powoduje to eskalację degeneracji komórek rzęskowych. [29]
2. Uszkodzenie stereocilii komórek rzęskowych – w wyniku nadmiernej stymulacji rzęsek wytwarza się dużo reaktywnych form tlenu.

Głównie zniszczeniu ulegają komórki zewnętrzne. W trakcie obumierania komórek powstają charakterystyczne „blizny”, które blokują przepływ bogatej w jony potasu endolimfy przed dostaniem się do części podstawnej. W przypadku dostania się jej do płynu strefy podstawnej dochodzi do depolaryzacji neuronów i całkowitej utraty słuchu. Blizny powstają w wyniku apoptozy komórek podporowych i uszczelniają błonę siateczkowatą. [30] Uszkodzone komórki rzęskowe nie ulegają regeneracji. Utrata słuchu jest wówczas permanentna. [31]

3. Uszkodzenie nerwowe – Dochodzi do uszkodzenia synaps przez nadmierne pobudzenie. W wyniku takiego pobudzenia dochodzi do nadmiernego wydzielania glutaminianu co powoduje obrzęk i przeciążenie złącza postsynaptycznego. W tym wypadku jednak w ciągu 2-3 dni może dojść do naprawy tego złącza i w tym wypadku słuch może powrócić. Powtarzające się tego typu urazy akustyczne mogą jednak doprowadzić do trwałego ubytku słuchu. [32] [33]

Inną patologią włókien nerwowych w odpowiedzi na hałas jest pogorszenie wytwarzania osłonek mielinowych nerwu słuchowego. Spowalnia to przewodnictwo nerwowe z komórek rzęskowych do ośrodków słuchowych kory mózgowej. [34]

W literaturze opisywane są czynniki które zwiększają podatność ucha na uraz akustyczny. Są to m.in.: Choroby sercowo-naczyniowe [31], nikotynizm, leki ototoksyczne, cukrzyca typu 2, poprzednie epizody odbiorczych pogorszeń słuchu [35].

Hałas oddziałując w sposób nagły może być czynnikiem wywołującym nagłe pogorszenie słuchu.

5. Nagła głuchota

Nagła idiopatyczna głuchota jest objawem dysfunkcji działania ucha wewnętrznego. Opisuje się ją jako odbiorcze upośledzenie słuchu powyżej 30 dB, powstające w ciągu 72 godzin, obejmujące przynajmniej 3 sąsiednie częstotliwości. [36] W 10% występuje obuusznie i tylko w około 10% znana jest przyczyna głuchoty -stąd też często nazywa się to schorzenie nagłą głuchotą idiopatyczną.

Z opisywanych udowodnionych czynników etiologicznych należy wymienić infekcje wirusowe (za najczęstszą przyczynę uznaje się tutaj wirusy herpes, które są zdolne do okresowej reaktywacji w organizmie. Dodatkowo opisywane są: świnka, odra, mononukleozą zakaźną, różyczka zakaźna i CMV, rzadziej HIV i wirusowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych). Wśród pacjentów leczonych z powodu nagłej głuchoty, około 30% podaje infekcję górnych dróg oddechowych w ciągu ostatniego miesiąca.

Kolejnym ważnym czynnikiem etiologicznym jest nerwiak n. VIII. Badania podają, że ponad 10% tego typu guzów manifestuje się od początku nagłym niedosłuchem. Najczęściej objawia się deficytem słuchu na wyższych częstotliwościach. Inne guzy kąta mostowo-mózdkowego powodujące nagłą głuchotę to także: oponiaki, perlaki, naczyniaki, torbiele pajęczynówki i guzy przerzutowe.

Pozostałe istotne opisywane przyczyny nagłego niedosłuchu to uraz głowy, ototoksyczność, zmiany niedokrwienne ucha wewnętrznego, autoimmunologiczne, przetoka perylimfatyczna.

Dokładne mechanizmy nagłej głuchoty nie są poznane. W piśmiennictwie opisuje się stany zapalne naczyń ślimaka [37]. W badaniach patomorfologicznych kości skroniowych pacjentów wykazano zmiany atroficzne różnych części narządu Cortiego, błony nakrywkowej (bardziej nasilone w zakręcie podstawnym) i prążka naczyniowego. [38]

Wg teorii naczyniowej – przyczyną nagłej głuchoty mogą być zaburzenia w mikrokrążeniu ucha wewnętrznego. Regulacja krążenia krwi w ślimaku zależy od czynników zewnętrznych i wewnętrznych. Czynniki zewnętrzne takie jak noradrenalina, ATP, ACTH, kontrolują napięcie naczyń. Wykazano, że wpływ układu współczulnego regulującego reakcje skurczu naczyń zależy od ciśnienia tętniczego i może chronić przed wahaniami

przepływu krwi w ślimaku. Czynniki wewnętrzne są wytwarzane miejscowo przez komórki śródbłonka (które służą także jako podstawowa bariera ochronna w ścianach naczyń), wpływając na krążenie krwi. Do tych substancji zaliczamy m.in. serotoninę, histaminę, angiotensynę II itd. Śródbłonek odgrywa ważną rolę w kontroli napięcia naczyń za pomocą mediatorów kurczących (angiotensyna, endotelina-1) i rozkurczający (PG-2, NO). Zaburzenia naczyniowe w obrębie ślimaka mogą być spowodowane przez zator, zakrzep naczyń lub jego skurcz. Ten ostatni może powodować odwracalne zmiany po powrocie krążenia, jednak również wtedy może dojść do uszkodzenia komórek słuchowych w wyniku wolnych rodników pojawiających się po ponownym ich ukrwieniu. [39] [40]

Wg Jaffego, wirusy upośledzają mikrokrążenie ucha wewnętrznego przez bezpośrednie wiązanie się z erytrocytami, wywołując obrzęk komórek śródbłonka naczyń włosowatych, bądź oddziaływanie na inne elementy w układzie krzepnięcia. [41] Wykazano także powiązanie nagłej głuchoty z wirusami grypy, paragrypy, opryszczki, różyczki, cytomegalii, adenowirusem i wirusem Lassa.

Teoria autoimmunologiczna opisana przez Lehnarda w 1958r. i rozszerzona przez Bernsteina opisuje mechanizmy takie jak: odkładanie się kompleksów immunologicznych, co prowadzi do zmian zapalnych w prążku naczyniowym, autoprzeciwciała przeciwko kolagenowi II i działanie cytotoksyczne limfocytów T.

Ok. 70% chorych na nagły niedosłuch ma przeciwciała przeciw antygenom ucha wewnętrznego (nieswoiste). U tych chorych zaobserwowano częstsze występowanie przeciwciał ASA i AECA przy braku przeciwciał przeciwjądrowych, przeciwtarczycowych oraz obniżonej liczbie limfocytów CD3+, CD4+ i CD8+. [42]

Ostatnia teoria została zaprezentowana przez Simonsa. [43] Dotyczy ona przerwania ciągłości błon wewnętrznych w błędniku błoniastym. Dochodzi do utraty różnicy jonowej między płynami błędnika, zaburzona zostaje mechanika drgań w obrębie ucha wewnętrznego. Teorię rozszerzył Goodhill, który opisał rozwój nagłej głuchoty na drodze rozerwania okienek ślimaka – przetoki perylimfatycznej.

Przetoce perylimfatycznej towarzyszą objawy przedsionkowe (nieobecne przy przetoce okienka owalnego).

Zmiany te powstają w wyniku nadmiernego wysiłku fizycznego lub w trakcie nagłych zmian ciśnienia (np. lot samolotem).

Historia naturalna nagłej głuchoty jest wysoce nieokreślona i zróżnicowana osobniczo. Wiele doniesień wskazuje na brak zawrotów głowy, łagodny stopień upośledzenia słuchu oraz młody wiek jako korzystny czynnik prognostyczny.

Im wyższy ubytek słuchu tym gorsze rokowanie co do poprawy słuchu. Jedne z badań wykazały, że utrata słuchu powyżej 50-60dB, nawet pomimo dobrego leczenia i wczesnej interwencji ulegała poprawie co najwyżej o 20-30dB. Wielu pacjentów nie uzyskiwało poprawy wcale. [44] [45] [46] [47]

Czynnikiem rokowniczym jest także kształt krzywej audiometrycznej. Krzywa nachylona ku górze i pogorszenie słuchu na średnich częstotliwościach ma lepszą prognozę poprawy i odpowiedzi na leczenie w przeciwieństwie do pogorszeń słuchu, którego krzywa audiometryczna jest nachylona ku dołowi lub jest płasko obniżona. Nie wszystkie badania jednak potwierdzają te wnioski

Obniżona dyskryminacja słów w audiometrii słownej jest także złym czynnikiem prognostycznym.

Część prac donosi, że młodzi pacjenci i powyżej 40 roku życia gorsze rokowania co do powrotu słuchu. [44] [48] [49] [45] [50] [51] [52] [53] [46] [54] [55]

Nie ma jednoznacznych wniosków co do rokowania powrotu słuchu związanego z płcią. [56] [57]

Większość badań wskazuje na to, że im późniejszy czas interwencji tym gorsze odpowiedź na leczenie. [44] [48] [51] [52] [46] [58] [59] [43]

Wiodącym obecnie sposobem leczenia nagłego niedosłuchu obecnie jest sterydoterapia, z ewentualnym leczeniem wspomagającym. W zależności od ośrodków klinicznych, stosuje się adjuwantowo leki nootropowe, przeciwobrzękowe, przeciwwirusowe, witaminy z grupy B, antybiotyki, betahistynę. Pojawia się coraz więcej prób leczenia sterydami podawanymi transtympanalnie, u pacjentów z przeciwwskazaniami do przyjmowania sterydów lub bez wyraźnej odpowiedzi organizmu, jednak wyniki terapii są bardzo zróżnicowane.

Dodatkowo pacjent może zostać poddany leczeniu hiperbarycznemu, które wg niektórych badań poprawia rokowanie co do powrotu słuchu. [60]

6. Wpływ cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, niewydolności krążenia kręgowo-podstawnego na ucho wewnętrzne

Cukrzyca

Obecnie znane są 3 potencjalne mechanizmy uszkodzeń ucha wewnętrznego w cukrzycy.

1. Zmiany neuropatyczne – Uszkodzenie nerwu VIII jest także następstwem zmian w mikrokrążeniu powodujących zanik neuronów zwoju spiralnego. Dochodzi także do demielinizacji tego nerwu.
2. Zmiany mikroangiopatyczne. W cukrzycy zmiany naczyniowe są uogólnione. W tym wypadku szczególnie dotknięty chorobą wydaje się być prążek naczyniowy. W badaniach patomorfologicznych kości skroniowych wykazały zmiany tętnicy błędnikowej, prążka naczyniowego, więzadła spiralnego, wrzecionka i naczyniach odżywiających nerwy. Dodatkowo zaobserwowano uszkodzenie komórek słuchowych i zmniejszenie liczby komórek słuchowych zewnętrznych.
3. Zmiany będące połączeniem dwóch wspomnianych mechanizmów. [61] [62] [63] [64]

Uszkodzenie słuchu w cukrzycy postępuje powoli i jest obustronne. Dotyczy wielu odcinków drogi słuchowej. Dotyka głównie wysokich częstotliwości. Klinicznie zbliżone jest do presbycusis.

Nadciśnienie tętnicze

Komórki całego organizmu potrzebują tlenu, żeby prawidłowo pracować, a za zaopatrzenie w tlen odpowiada układ sercowo-naczyniowy. Nadciśnienie tętnicze może powodować strukturalne zmiany tego układu. Wysokie ciśnienie może powodować ogniska krwotoczne w uchu wewnętrznym (t. ślimakowa i przedsionkowa przednia). Może wówczas dojść do nagłego niedosłuchu. Kolejnym z mechanizmów uszkodzeń jest wzrost lepkości

krwi, co wpływa na pogorszenie przepływu krwi i zaopatrzenia tkanki w tlen.

Opisywane są także zaburzenia ruchu jonów co powoduje zmiany w potencjałach komórek. Ze względu na zaburzenia przepływu krwi w mikrokrażeniu ucha wewnętrznego może dochodzić do incydentów zakrzepowo-zatorowych. [65]

VBI (niewydolność kręgowo-podstawna)

Wiele badań wskazuje na to, że wszelkie anomalie, zwyrodnienia kręgosłupa szyjnego mogą wpływać na nerwy i tętnice zaopatrujące ucho wewnętrzne i zaburzać ich funkcję. 60% pacjentów chorujących na reumatoidalne zapalenie stawów cierpi na pogorszenie słuchu. Głównym mechanizmem jest ucisk na naczynia powodujące zaburzenie ukrwienia. Z chorób kręgosłupa szyjnego wpływających negatywnie na słuch opisuje się najczęściej zapalenia stawów kręgosłupa, RZS, choroba zwyrodnieniowa kręgosłupa, przepuklina rdzeniowa kręgosłupa szyjnego, urazy kręgosłupa. Opisuje się wówczas pogorszenie słuchu, szumy uszne, zawroty głowy. [66]

Miażdżyca

Jest jedną z głównych przyczyn zmian niedokrwiennych układu nerwowego. Opisywanych jest wiele badań wskazujących, że nawet subkliniczna miażdżyca może powodować zmiany niedokrwienne ucha wewnętrznego.

Unaczynienie ucha wewnętrznego i nerwu przedsionkowo-ślimakowego pochodzi z tętnicy błędniaka, która jest odgałęzieniem tętnicy przedniej dolnej mózgu (60% badanych), rzadziej tętnicy podstawnej mózgu (40% badanych). Ucho wewnętrzne jest szczególnie wrażliwe na niedokrwienie ze względu na wysoki poziom przemian energetycznych oraz brak krążenia obocznego. W przeciwieństwie do tych struktur, część ślimakowa n. VIII ma dodatkowe ukrwienie oboczne.

Do podstawowych mechanizmów niedokrwiennych uszkodzeń ucha wewnętrznego należą: mikrozatory w tętnicach unaczyniających narząd Cortiego, zmniejszenie przepływu mózgowego oraz mikrokrwotok w uchu wewnętrznym.

W piśmiennictwie o udarach mózgu bardzo skąpo opisuje się zmiany w zakresie ucha wewnętrznego. Wydają się one być w cieniu, większych objawów incydentu mózgowego.

[67]

II. Założenia pracy

Farmakologiczna terapia niedosłuchu odbiorczego, w tym nagłej głuchoty, może mieć istotny wpływ na poprawę słuchu, w tym rozumienie mowy, przywracając społeczną wydolność pacjenta oraz oddalając konieczność, w niektórych przypadkach zastosowania aparatów słuchowych.

Analizując dany przypadek niedosłuchu odbiorczego i ustalając prognozowanie należy brać pod uwagę, wiek, płeć oraz zaawansowanie niedosłuchu. Konieczne jest również ocenienie jaki wpływ na możliwość poprawy słuchu ma szybkość podjęcia farmakoterapii oraz określenie jakie leki przynieść mogą sukces terapeutyczny.

Niezmiernie ważny jest również w prognozowaniu niekorzystny wpływ współistniejących zmian ogólnoustrojowych takich chorób jak cukrzyca, pierwotne, czy wtórne nadciśnienie tętnicze, zaawansowane zmiany miażdżycowe lub choroby układu kostnego w odcinku szyjnym kręgosłupa powodujące zaburzenia krążenia w systemie tętnic kręgowych i podstawnej.

Niekorzystne zmiany, które powodować może starzenie się organizmu, zaburzenia krążenia w obrębie ślimaka, spowodowane deficytami naczyniowymi, wywołujące upośledzenie czynności komórek zmysłowych, struktur naczyniowych ucha wewnętrznego jak i całej drogi słuchowej, mogą niewątpliwie utrudniać terapię u takich chorych. Stosunkowo późne podejmowanie leczenia, spowodowane różnymi przyczynami i związany z tym stopień upośledzenia słuchu w momencie podjęcia leczenia również mogą rokować

niepomyślnie. Leki, którymi obecnie dysponujemy wykazują u poszczególnych pacjentów różną skuteczność.

Stąd, przystępując do wieloczynnikowej oceny skuteczności leczenia niedosłuchu odbiorczego i nagłej głuchoty, jako cel pracy przyjęto wieloaspektową analizę wpływu poszczególnych cech pacjenta oraz sytuacji klinicznych na powodzenie w uzyskaniu poprawy słuchu.

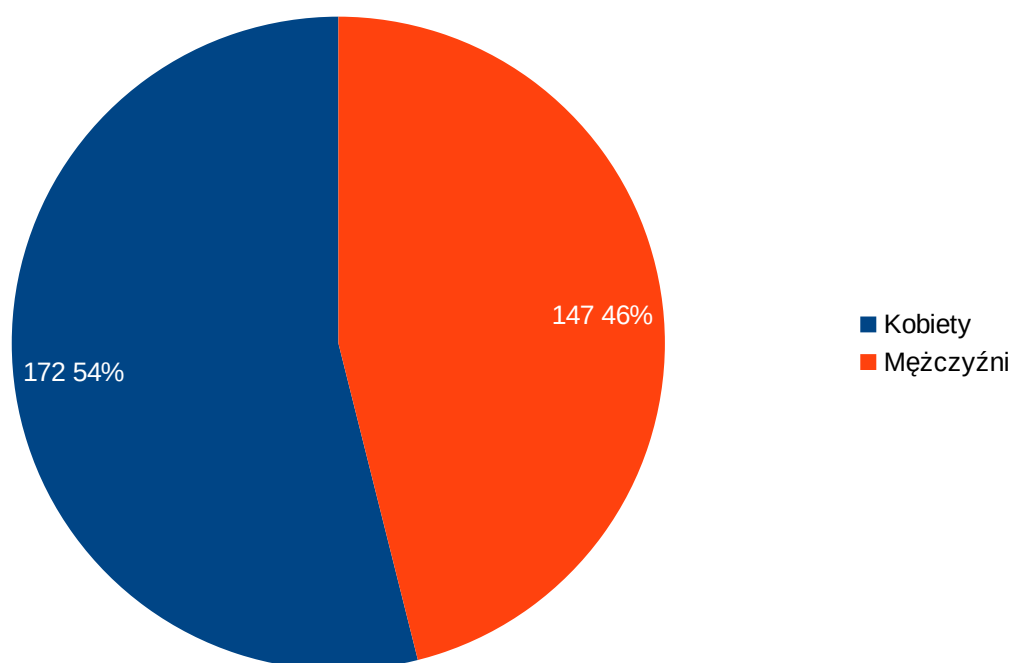
III. Cel pracy

Jako cel pracy przyjęto ocenę wybranych czynników wpływających na efekt terapeutyczny w leczeniu pacjentów hospitalizowanych z powodu ślimakowego niedosłuchu odbiorczego i uzyskania odpowiedzi na poniższe pytania:

1. Czy wiek pacjenta ma znaczenie prognostyczne?
2. Czy płeć ma wpływ na efekty leczenia?
3. Czy głębokość niedosłuchu ma wpływ na efekt leczniczy?
4. Jak czas podjęcia leczenia od wystąpienia objawów wpływa na prognozę poprawy?
5. Czy nadciśnienie tętnicze, miażdżyca, VBI, cukrzyca wpływają na rokowania co do poprawy słuchu?
6. Jak określone rodzaje współczesnej farmakoterapii wpływają na poprawę słuchu?

IV. Materiał badań

Materiał poddany badaniom obejmował 318 chorych, w tym 172 kobiety i 147 mężczyzn w wieku od 15 do 88 lat, co stanowi 54% kobiet i 46% mężczyzn. Osoby te były pacjentami Oddziału Otolaryngologicznego Szpitala Specjalistycznego w Pile w latach 2014-2019.

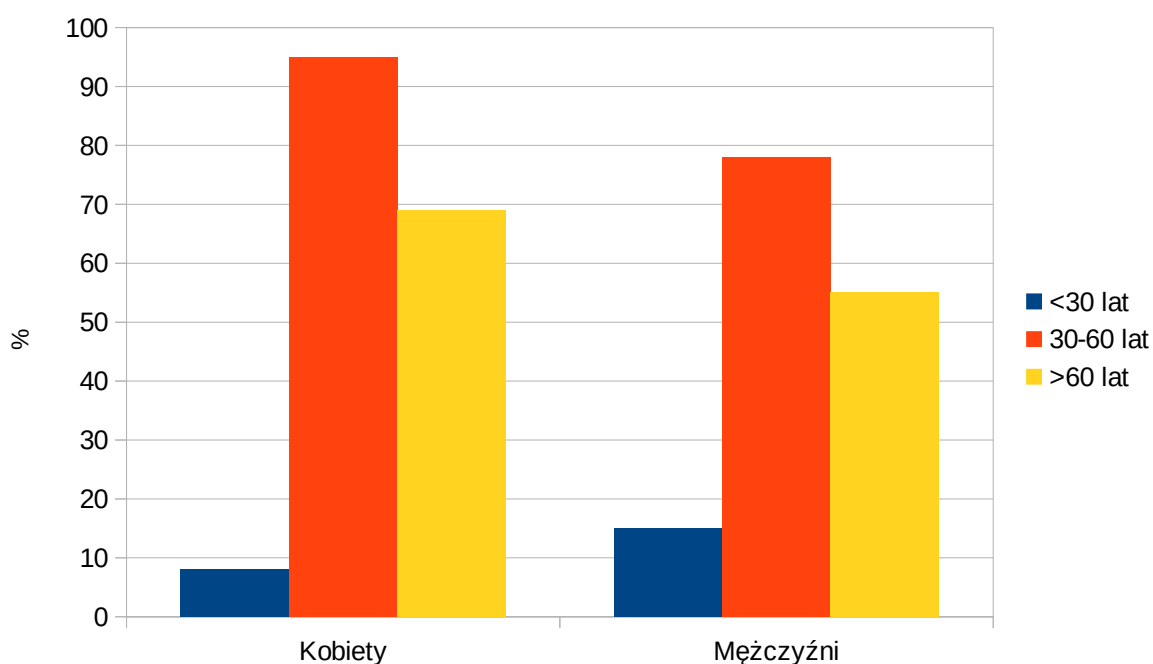


Ryc. 1: Podział pacjentów ze względu na płeć

W grupie leczonych kobiet – 8 pacjentek (4,65%) należało do przedziału wiekowego <30 lat, 95 (55,23%) należało do grupy 30-60 lat, a 69 (40,11%) kobiet miało >60 lat. Średnia wieku kobiet wynosiła 51,26 lat.

Wśród badanych mężczyzn – 15 (10,2%) pacjentów należało do przedziału wiekowego poniżej 30 lat, 78 leczonych (53,06%) należało do grupy wiekowej 30-60 lat, a 55 osób (37,41%) > 60 lat.

Średnia wieku mężczyzn wynosiła 55,68 lat.



Ryc. 2: Podział pacjentów pod względem płci i wieku

Zastosowano następujące kryteria wyłączenia i włączenia do badań:

Kryteria wyłączenia:

1. Uraz głowy
2. Złamanie kości skroniowej
3. Głuchota starcza
4. Guzy nerwu przedsionkowo-ślimakowego
5. Choroba Meniere'a
6. Niedosłuch dziedziczny
7. Niedosłuch wrodzony
8. Niedosłuch odbiorczy ponadślimakowy
9. Ostry wodniak błędnika
10. Przetoka perylimfatyczna
11. Kiła
12. Gruźlica
13. Choroby o podłożu immunologicznym
14. Choroby kości

Kryteria włączenia:

1. Niedosłuch idiopatyczny ślimakowy
2. Zmiany niedokrwienne
3. Udar
4. Nadciśnienie tętnicze
5. Nagły niedosłuch
6. Infekcja wirusowa
7. Ostry uraz akustyczny

Chorych zakwalifikowanych do badania podzielono na następujące grupy:

- A) Pacjenci, którzy uzyskali poprawę słuchu podczas hospitalizacji na oddziale, co stanowiło 215 osób czyli 68% populacji badanej.

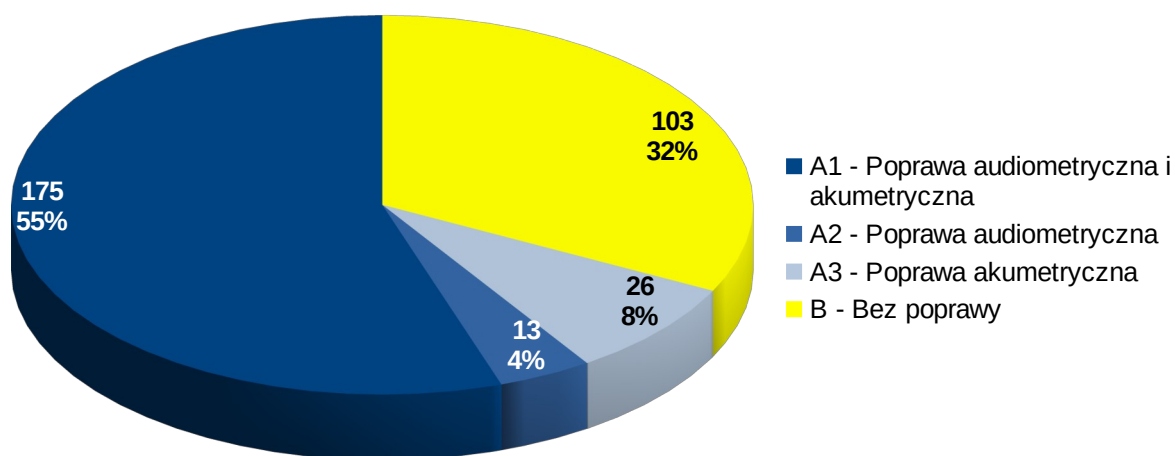
Tę grupę następnie podzielono na następujące podgrupy:

A1) pacjenci, którzy podawali odczuwalną poprawę (akumetryczna poprawa) i wykazywano ją także w badaniach audiometrycznych. Do tej grupy należało 175 osób (81% tej podgrupy)

A2) pacjenci, którzy nie odczuli poprawy słuchu (badania akumetryczne), a badania audiometryczne wykazały poprawę słuchu – 13 osób (7% podgrupy)

A3) pacjenci, którzy podawali poprawę słuchu (badania akumetryczne), ale wg audiometrycznych nie uzyskano poprawy – 26 osób (12% podgrupy)

- B) Pacjenci, którzy nie uzyskali poprawy słuchu w badaniach akumetrycznych i audiometrycznych, pomimo leczenia na oddziale – 103 osoby (32% badanych)



Ryc. 3: Liczba i odsetek chorych w zależności od stwierdzonej poprawy słuchu

V. Metoda badania

Badania słuchu zostały przeprowadzone w Pracowni Audiometrii - Oddziału Otolaryngologii, Szpitala Specjalistycznego w Pile podczas hospitalizacji pacjentów. Każdy chory był badany podmiotowo i przedmiotowo laryngologicznie i otoneurologicznie, ze szczególnym uwzględnieniem stanu ucha zewnętrznego, środkowego i wewnętrznego, a także pobliskich obszarów anatomicznych, które mogłyby mieć potencjalny wpływ na słuch. Wykonano także podstawowe badanie czynności nerwów czaszkowych.

Wszyscy pacjenci mieli wykonane badania słuchu akumetryczne, badania stroikowe 512Hz: audiometrię tonalną z maskowaniem, audiometrię mowy. Wykonywano badania nadprogowe – próbę SiSi, próbę Fowler'a oraz badania obiektywne (tympanometria i odruchy strzemiączkowe).

W a. mowy określano: Próg wykrywania mowy (SDT), próg rozróżniania mowy (SRT) oraz próg różnicowania mowy.

- a) Próg wykrywania mowy (SDT) wskazuje natężenie dźwięku przy którym pacjent rozpoznaje obecność jedynie sygnału dźwiękowego. Potwierdza on wynik audiometrii tonalnej – powinien być na takim samym poziomie w poszczególnych częstotliwościach.
- b) Próg rozróżniania mowy (SRT) to poziom natężenia dźwięku przy którym badany jest w stanie powtórzyć 50% słów. Zwykle jest wyższy od SDT o około 10dB

c) Próg dyskryminacji (różnicowania) mowy jest bardziej złożoną funkcją. Określa ona stan funkcjonalny ośrodkowego układu nerwowego, społeczną wydolność rozumienia mowy oraz możliwość zastosowania aparatu słuchowego lub implantu ślimakowego.

Pacjenci z niedosłuchem przewodzeniowym przy wyższych natężeniach dźwięku osiągają 100% rozumienia mowy. Chorzy z uszkodzeniem odbiorczym narządu słuchu bardzo często pomimo głośnych bodźców osiągają niższe wyniki w teście dyskryminacyjnym. [68]

Pacjenci mieli wykonywane badania narządu przedsionkowego – badanie obecności oczopląsu samoistnego i położeniowego – próba kaloryczna metodą Fitzgeralda-Hallpike'a, manewry Dix-Hallpike'a. Badania te miały na celu ocenę stanu czynnościowego błędnika tylnego.

W szczegółowej analizie rezultatów badań oceniano wyniki akumetrii i audiometrii tonalnej oraz słownej.

Wszystkie badania audiometryczne opisywanych pacjentów zostały wykonane audiometrem Madsen Orbiter 922.2 oraz audiometrem impedancyjnym ZODIAC 901, w komorze ciszy.

Zastosowano maskowanie przy każdym badaniu słuchu za pomocą szumu o natężeniu 20dB powyżej progu słyszenia.

Farmakoterapia obejmowała leczenie kombinacjami następujących leków:

Witamina B1 2x1 po 10 dni,

Witamina B12 1x1 amp im 10 dni,

Leczenie naczyniorozszerzające: Nootropil 4-4-0 iv przez 10 dni,

Leczenie przeciwzapalne Dexaven 8-8-0 ze stopniową redukcją dawek 10 dni,

Leczenie przeciwobrzękowe – Mannitol 1x100ml iv przez 5 dni.

W analizie wyników badania słuchu, w aspekcie oceny czynników określonych w celu pracy, wybrano wyniki akumetrii oraz potwierdzające je wyniki audiometrii tonalnej, oba badania przeprowadzono przed i po zakończeniu farmakoterapii. Wyniki akumetrii

definiowano jako poprawa słuchu, o minimum 20% względem wartości wyjściowej (badanie mową potoczną i szeptem) oraz brak poprawy słuchu. W badaniu audiometrii tonalnej (zakładając błąd metody do 5 dB) podwyższenie średniej wartości przewodnictwa kostnego słuchu wynoszące 10 i więcej dB w zakresie pasma mowy, definiowano jako poprawę słyszenia. W przypadku poprawy w tylko jednym badaniu – audiometrycznym lub tonalnym, także włączano pacjentów do grupy z poprawą słuchu. W audiometrii słownej badając pacjentów przy pomocy listy Prof. Pruszewicza (słowa jedno-, dwu-, trzysylabowe), wzięto pod uwagę próg wykrywania mowy, próg rozróżniania mowy oraz próg różnicowania mowy.

Tak sformułowane rezultaty akumetrii i audiometrii tonalnej stanowiły podstawę do formułowania wniosków, po analizie statystycznej, przy założeniu - poprawa słuchu - brak poprawy słuchu, gdyż dla chorego najistotniejsze jest słyszenie subiektywne, a nie głównie aparaturowe określenie stanu - społeczna użyteczność słuchu. Badania z zastosowaniem audiometrii słownej, wykonywano przed rozpoczęciem farmakoterapii dla określenia poszczególnych progów tj. celem oceny ich wpływu na skuteczność leczenia i sformułowania odpowiednich wniosków.

Metody analizy statystycznej

W badaniu zastosowano modele logitowe dwumianowe.

Modele logitowe dwumianowe należą do grupy ilościowych narzędzi modelowania, w których zmienna objaśniana Y jest zmienną jakościową postaci:

$$y_i = \begin{cases} 1 \\ 0 \end{cases}$$

Model logitowy przyjmuje postać [69]:

$$y_i^* = \ln \frac{p_i}{1-p_i} = \beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots + \beta_k x_{ki} + u_i,$$

gdzie:

β_j – parametr strukturalny modelu,

u_i – składnik losowy modelu,

$\ln \frac{p_i}{1-p_i}$ – logit,

y_i^* – zmienna nieobserwowalna,

x_{ji} – wartości zmiennych objaśniających modelu,

p_i – prawdopodobieństwo zmiennej zależnej y_i , wyznaczone na podstawie funkcji gęstości rozkładu logistycznego:

$$p_i = \frac{\exp(x_i' \beta)}{1 + \exp(x_i' \beta)} = \frac{1}{1 + \exp(-x_i' \beta)} = \frac{1}{1 + e^{-y_i}} = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots + \beta_k x_{ki})}}.$$

Zmienną nieobserwowalną y_i^* nazywa się zmienną ukrytą. Tym, co obserwujemy jest zmienna zero-jedynkowa y_i postaci:

$$y_i = \begin{cases} 1; & y_i^* > 0 \\ 0; & y_i^* \leq 0 \end{cases}.$$

Logit to logarytm ilorazu szans przyjęcia lub nieprzyjęcia wartości 1 przez zmienną y_i . Jeśli szanse są jednakowe ($p_i = 0,5$), to logi równa się zero. Dla $p_i < 0,5$ logit jest ujemny,

a dla $p_i > 0,5$ jest dodatni. Logitowa transformacja prawdopodobieństwa pozwala zastąpić wartość p_i przez liczbę z przedziału $(-\infty, +\infty)$. Jeśli oznaczymy [69]:

$$\frac{p_i}{1-p_i} = \exp(x'_i \beta) = \exp(\beta_0 + \beta_1 X_{1i} + \beta_2 X_{2i} + \dots + \beta_k X_{ki}),$$

to oznacza to, że przyrost wartości X_{ji} o jednostkę wiąże się, *ceteris paribus*, z $\exp(\beta_j)$ -krotną zmianą ilorazu szans. W przypadku $\exp(\beta_j) > 1$ mamy wzrost, a w przypadku gdy $\exp(\beta_j) < 1$ obserwujemy spadek ilorazu szans $\frac{p_i}{1-p_i}$.

Efekty krańcowe w modelu logitowym nie są stałe i zależą od zmiennych objaśniających:

$$\frac{\partial p_i}{\partial X_{ji}} = \beta_j \frac{\exp(x'_i \beta)}{[1 + \exp(x'_i \beta)]^2} = \beta_j p_i (1 - p_i).$$

Interpretacja otrzymanych parametrów strukturalnych modelu jest podobna do interpretacji parametrów modelu liniowego. Odczytywane są one jako przyrost prawdopodobieństwa zdarzenia $Y=1$ związany z jednostkowym przyrostem X_j . Dla dodatniego β_j , wzrost X_j wiąże się ze wzrostem szans na to, że $Y=1$, natomiast spadkowi X_j towarzyszy spadek szans na to, że $Y=1$. Dla ujemnego β_j , wzrost X_j wiąże się ze spadkiem szans na to, że $Y=1$, natomiast spadkowi X_j towarzyszy wzrost szans na to, że $Y=1$. Efekty krańcowe można wyznaczyć dla średnich albo ustalonych wartości zmiennych objaśniających.

Istotność całego modelu weryfikuje się za pomocą testu ilorazu wiarygodności, w którym układ hipotez ma postać:

$$H_0 : \beta_1 = \beta_2 = \dots = \beta_k = 0,$$

$$H_1 : \exists_{1 \leq j \leq k} \beta_j \neq 0.$$

Hipoteza zerowa głosi, że wszystkie parametry przy zmiennych objaśniających są zerami, to znaczy prawdziwy jest jedynie model z wyrazem wolnym. Statystyka testu przyjmuje postać:

$$LR = 2 \ln L_p - \ln L_{ww},$$

gdzie: L_p oznacza wartość funkcji wiarygodności dla pełnego modelu, L_{ww} oznacza wartość

funkcji wiarygodności dla modelu zawierającego tylko wyraz wolny. Statystyka LR ma rozkład chi-kwadrat z liczbą stopni swobody równą liczbie zmiennych objaśniających w modelu.

Jakość dopasowania modelu zmiennej zerojedynkowej można ocenić na podstawie tzw. pseudo- R^2 . Wartości tego współczynnika mieszczą się w przedziale $[0,1]$, a jego wyższe wartości mają świadczyć o lepszym dopasowaniu modelu. W badaniu podano wskaźnik pseudo- R^2 McFaddena. Opiera się on na porównaniu modelu pełnego z modelem zredukowanym tylko dla wyrazu wolnego. Oblicza się go według wzoru:

$$McFaddenR^2 = 1 - \frac{\ln L_p}{\ln L_{ww}},$$

gdzie: $\ln L_p$ jest logarytmem funkcji wiarygodności modelu pełnego, a $\ln L_{ww}$ oznacza iloraz funkcji wiarygodności modelu, w którym występuje tylko wyraz wolny. W praktyce wartości R^2 McFaddena są niewielkie, bliższe 0 niż 1.

Dodatkowym sposobem na zbadanie jakości dopasowania modelu jest przedstawienie wyników prognozy na podstawie modelu. Prognoza opiera się na oszacowanym prawdopodobieństwie \hat{p}_i , które jest funkcją $F(x'_i\beta)$. Zazwyczaj przyjmuje się, że jeśli $F(x'_i\beta) \geq 0,5$, to prognoza jest równa $\hat{y}_i = 1$. Jeśli $F(x'_i\beta) < 0,5$, to prognoza z modelu równa się $\hat{y}_i = 0$. Na tej podstawie generowana jest tablica trafności:

Faktyczne	Przewidywane		Razem
	$\hat{Y} = 0$	$\hat{Y} = 1$	
$Y = 0$	n_{00}	n_{01}	N_{p0}
$Y = 1$	n_{10}	n_{11}	N_{p1}
Razem	N_{f0}	N_{f1}	N

gdzie:

n_{00} oznacza liczbę przypadków, dla których wartość rzeczywista i przewidywana są równe 0,

n_{01} oznacza liczbę przypadków, dla których wartość rzeczywista wynosi 0 a przewidywana 1,

n_{10} oznacza liczbę przypadków, dla których wartość rzeczywista wynosi 1 a przewidywana 0,

n_{11} oznacza liczbę przypadków, dla których wartość rzeczywista i przewidywana są równe 1.

Zatem procentową trafność prognoz oblicza się następująco [70]:

$$\text{łączna (ogółem):} \quad \text{Traf Prog} = \frac{n_{00} + n_{11}}{N} \cdot 100,$$

$$\text{dla } Y=1: \quad \text{Traf Prog}_1 = \frac{n_{11}}{N_{p1}} \cdot 100,$$

$$\text{dla } Y=0: \quad \text{Traf Prog}_0 = \frac{n_{00}}{N_{p0}} \cdot 100.$$

Ponadto trafność modeli zmiennych jakościowych można przedstawić za pomocą ilorazu szans według wzoru:

$$IRS = \frac{n_{11} \cdot n_{00}}{n_{01} \cdot n_{10}}.$$

Wartość $IRS > 1$ oznacza, że prognozowanie na podstawie oszacowanego modelu jest lepsze od dowolnego losowego prognozowania.

W celu zweryfikowania postawionych hipotez zbudowano model logitowy dwumianowy. Zmienne zależne zdefiniowano następująco:

$$EFEKT_BIN = \begin{cases} 0 & \text{przy braku efektu leczenia} \\ 1 & \text{gdy efekt był subiektywny, obiektywny albo subiektywny i obiektywny} \end{cases}$$

Zbiór zmiennych objaśniających zawiera tabela A.

Tabela I. Zmienne objaśniające modeli logitowych

płeć	
PLEC_K	kobieta
PLEC_M	mężczyzna
wiek	
WIEK_30	Do 30 lat
WIEK_30_60	30-60 lat
WIEK_60	Powyżej 60 lat
cukrzyca	
CUKRZYCA_0	nie
CUKRZYCA_1	tak
kr. szyjny	
KR_SZYJNY_0	nie
KR_SZYJNY_1	tak
choroby sercowo-naczyniowe	
SERCE_NACZYNIA_0	nie
SERCE_NACZYNIA_1	tak
szumy uszne	
SZUMY_USZNE_0	nie
SZUMY_USZNE_1	tak
czas podjęcia leczenia	
CZAS_3	<3 dni
CZAS_3_7	3-7 dni
CZAS_7	>7 dni

Ubytek pasmo mowy	
UB_PAS_MOWY_30	<30 dB
UB_PAS_MOWY_30_50	30-50dB
UB_PAS_MOWY_50_60	50-60dB
UB_PAS_MOWY_60	>60 dB
UB_PAS_MOWY_x	x
Ubytek > pasma mowy	
UB_VS_PAS_MOWY_30	<30dB
UB_VS_PAS_MOWY_30_50	30-50dB
UB_VS_PAS_MOWY_50	>50dB
UB_VS_PAS_MOWY_x	x
Próg wykrywania mowy	
PR_WYKR_MOWY_30	<30dB
PR_WYKR_MOWY_30_50	30-50dB
PR_WYKR_MOWY_50	>50dB
PR_WYKR_MOWY_x	x
Próg rozróżniania	
PR_ROZR_40	<40dB
PR_ROZR_40_60	40-60dB
PR_ROZR_60	>60dB
PR_ROZR_x_0	x,0
Próg różnicowania	
PR_ROZN_40	<40dB
PR_ROZN_40_60	40-60dB
PR_ROZN_60	>60dB
PR_ROZN_x_0	x

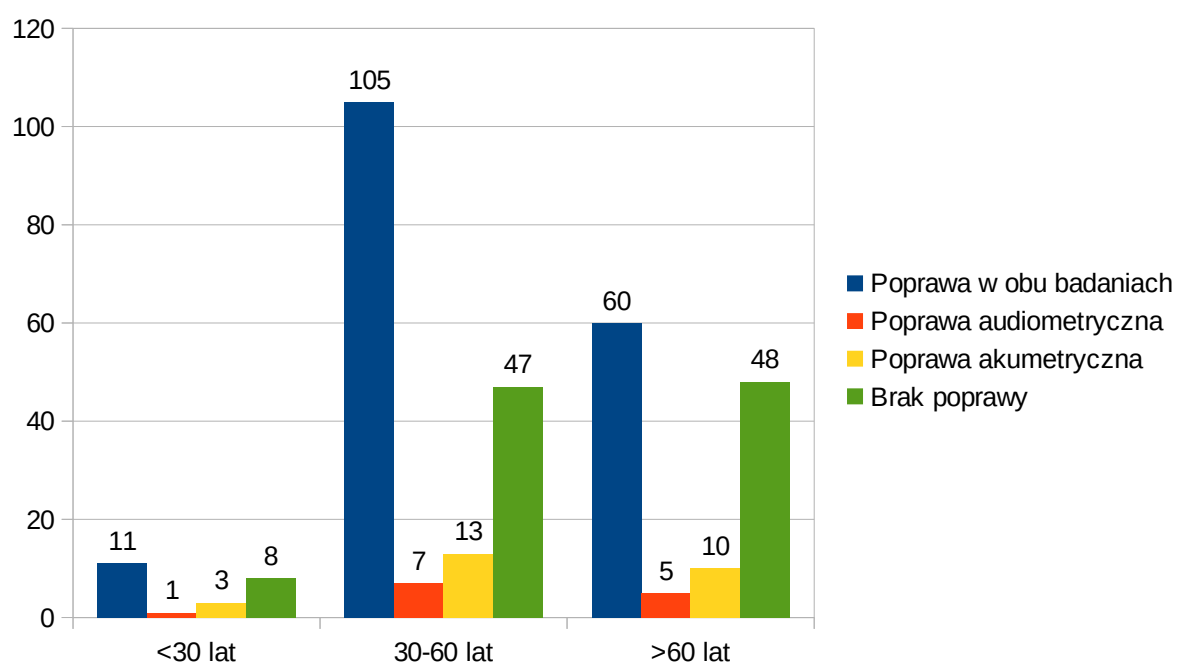
leki	
LEK_B1 po	B1 po
LEK_B12 im	B12 im
LEK_Mannitol iv	Mannitol iv
LEK_Nootropil iv	Nootropil iv
LEK_Sterydy iv	Sterydy iv
LEK_Betahistyna	Betahistyna

dni	
DNI	

Pogrubieniem oznaczono zmienne bazowe tj. takie, które w ramach danej cechy stanowią punkt odniesienia.

VI. Wyniki

Wiek, a poprawa słuchu po leczeniu



Ryc. 4: Wiek, a poprawa słuchu po leczeniu

Tabela II. Wiek, a poprawa słuchu po leczeniu.

Wiek		Grupa				Wynik testu	Wartość p
		Poprawa w a. tonalnej, a. mowy oraz akumetrii	Poprawa w a. tonalnej i mowy	Poprawa akumetryczna	Brak poprawy		
<30 lat	N	11	1	3	8	6,028	0,420
	%	47,83%	4,35%	13,04%	34,78%		
30-60 lat	N	105	7	13	47		
	%	61,05%	4,07%	7,56%	27,33%		
>60 lat	N	60	5	10	48		
	%	48,78%	4,07%	8,13%	39,02%		

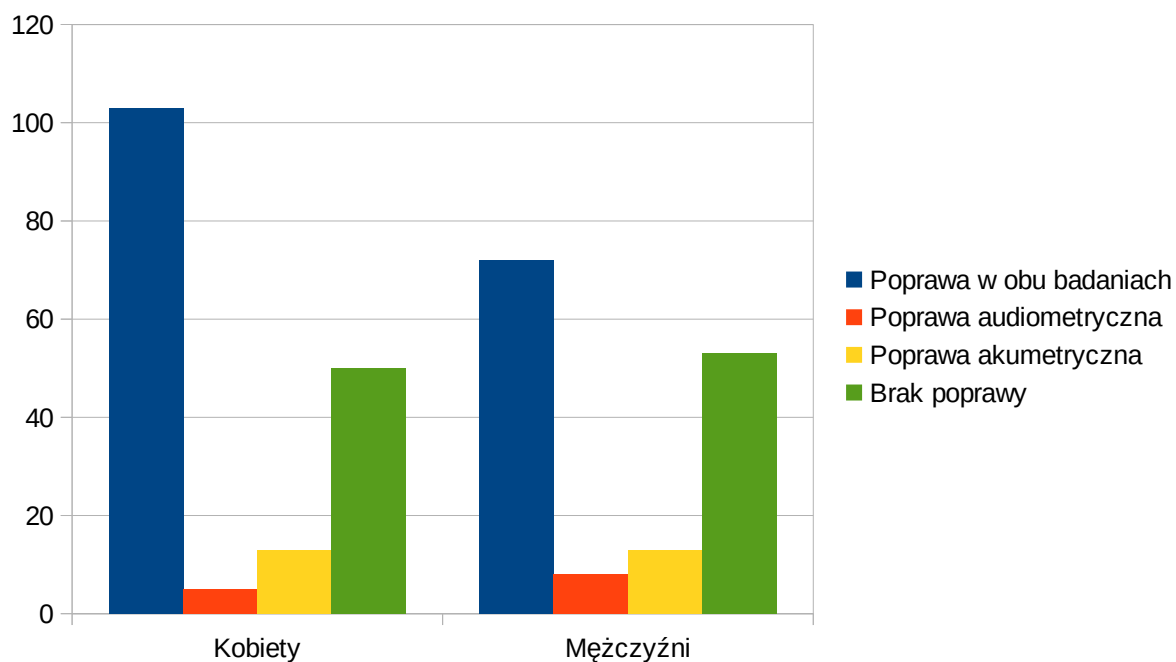
Analiza statystyczna wykazała brak istotnego wpływu wieku na wynik leczenia

W grupie pacjentów poniżej 30 roku życia 11 osób (47,83%) uzyskało poprawę słuchu, potwierdzoną w obu rodzajach badań. 8 osób (34,78%) nie osiągnęło żadnej poprawy.

Najwyższy odsetek poprawy zarówno audiometrycznej jak i akumetrycznej (61,05% - 105 osób) odnotowano w grupie chorych w wieku 30-60 lat.

Najgorsze wyniki leczenia w tych grupach osiągnęli pacjenci powyżej 60 roku życia, w której aż 39,02% nie uzyskało jakiegokolwiek poprawy w trzech rodzajach badań, co stanowi 48 osób.

Płeć, a poprawa słuchu po leczeniu



Ryc. 5: Płeć, a poprawa słuchu po leczeniu

Tabela III – Płeć, a poprawa słuchu po leczeniu.

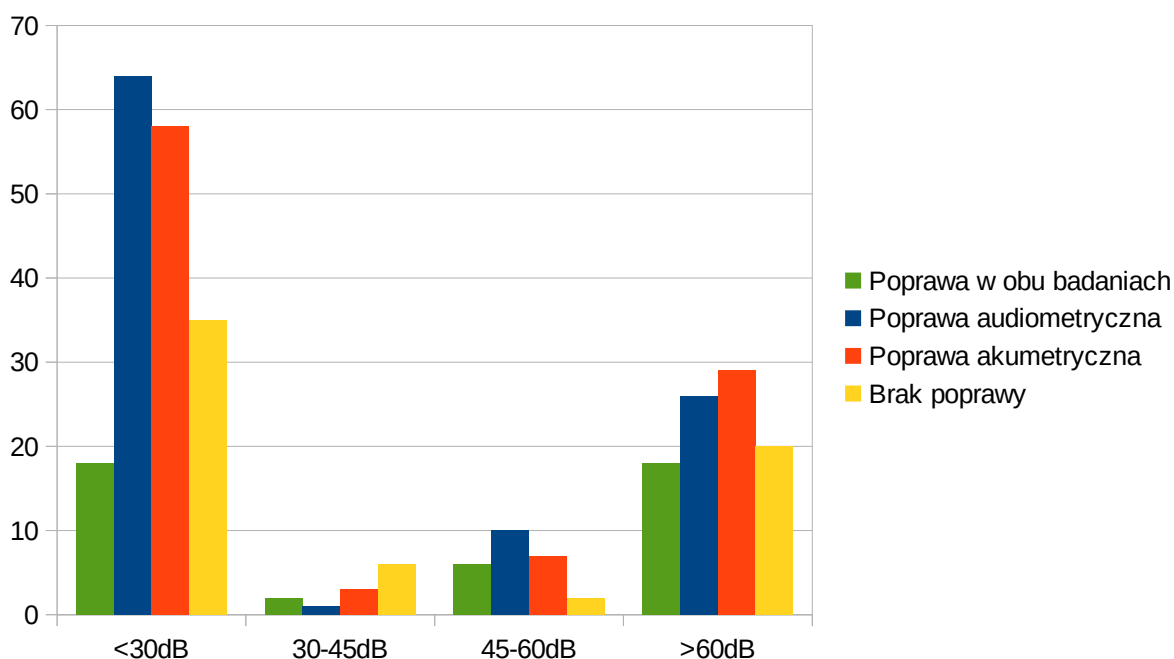
Płeć	Grupa				Wynik testu	Wartość p
	Poprawa w a. tonalnej, a. mowy oraz akumetrii	Poprawa w a. tonalnej i mowy	Poprawa akumetryczna	Brak poprawy		
Kobiety	N	103	5	13	4,326	0,228
	%	60,23%	2,92%	7,60%		
Mężczyźni	N	72	8	13		
	%	49,31%	5,48%	8,90%		

Analiza statystyczna wykazała brak istotnego wpływu płci chorych na wyniki leczenia.

W grupie kobiet 103 (60,23%) pacjentów uzyskało poprawę słuchu zarówno audiometryczną jak i akumetryczną. 29,24% (50) pacjentek nie uzyskało poprawy po leczeniu w obu rodzajach badań.

W grupie mężczyzn – 72 chorych (49,31%) uzyskało poprawę audiometryczną i akumetryczną (72 osoby). 53 (36,30%) pacjentów płci męskiej nie uzyskało poprawy po leczeniu.

Głębokość niedosłuchu, a poprawa po leczeniu



Ryc. 6: Głębokość niedosłuchu, a poprawa po leczeniu

Tabela IV. Głębokość niedosłuchu, a poprawa słuchu po leczeniu.

Głębokość niedosłuchu	Grupa				Wynik testu	Wartość p	
	Poprawa w a. tonalnej, a. mowy oraz akumetrii	Poprawa w a. tonalnej i mowy	Poprawa akumetryczna	Brak poprawy			
<30dB	N	18	2	6	18	16,646	0,055
	%	40,9%	4,55%	13,64%	40,9%		
30-45dB	N	64	1	10	26		
	%	63,37%	0,99%	9,9%	25,74%		
45-60dB	N	58	3	7	29		
	%	59,4%	2,97%	6,93%	28,71%		
>60dB	N	35	6	2	20		
	%	55,55%	9,52%	3,17%	31,74%		

Analiza statystyczna wskazała na istotny związek pomiędzy głębokością niedosłuchu, a możliwym efektem leczniczym.

Biorąc pod uwagę znaczenie wyjściowej głębokości niedosłuchu, określono poprawy słuchu według podziału stanu słuchu przedstawionego w tabeli IV.

W odniesieniu do wyników badań akumetrii i a. tonalnej: Najwyższy odsetek popraw słuchu zanotowano w grupie pacjentów z głębokością niedosłuchu na poziomie 30-45dB. Wynosił on 63,37% (64 pacjentów). 25,74% pacjentów nie uzyskało poprawy słuchu w żadnych z badań.

W grupie pacjentów z ubytkiem słuchu <30dB 40,9% (18 osób) uzyskało poprawę w audiometrii i akumetrii. W tej grupie uzyskano najwyższy odsetek pacjentów bez jakiegokolwiek poprawy słuchu po leczeniu (40,9% - 18 osób)

U części chorych z ubytkiem słuchu mniejszym niż 30dB, u których nie notowano poprawy, stwierdzono jednocześnie choroby współistniejące.

W grupie pacjentów z ubytkiem słuchu 45-60dB 59,4% pacjentów (58 osób) uzyskało poprawę audiometryczną i akumetryczną. 28,71% (29 osób), nie uzyskało żadnej poprawy.

Wśród pacjentów z ubytkiem słuchu >60dB 55,55% (35 osób) uzyskało poprawę w obu rodzajach badań. 31,74% czyli 20 osób nie uzyskało jakiegokolwiek poprawy.

Można zatem stwierdzić, że:

Prognostycznie co do poprawy słuchu, najlepiej rokowali pacjenci z ubytkiem słuchu do poziomu 45dB. Najślabszy efekt terapeutyczny obserwowano wśród chorych z ubytkiem słuchu 45-60dB oraz powyżej 60dB (71% i 74%)

W odniesieniu do wyników audiometrii mowy stwierdzono:

Ubytek pasma mowy mniejszy niż 30 dB (UB_PAS_MOWY_30) zmniejsza szanse na uzyskanie efektu leczenia o ok. 91,5%.

Ubytek pasma mowy pomiędzy 30 a 50 dB (UB_PAS_MOWY_30_50) zmniejsza szanse na uzyskanie efektu leczenia o ok. 71,7%.

Z kolei ubytek pasma mowy powyżej 60 dB (UB_PAS_MOWY_60) zwiększa szanse na uzyskanie efektu leczenia o 102,7%.

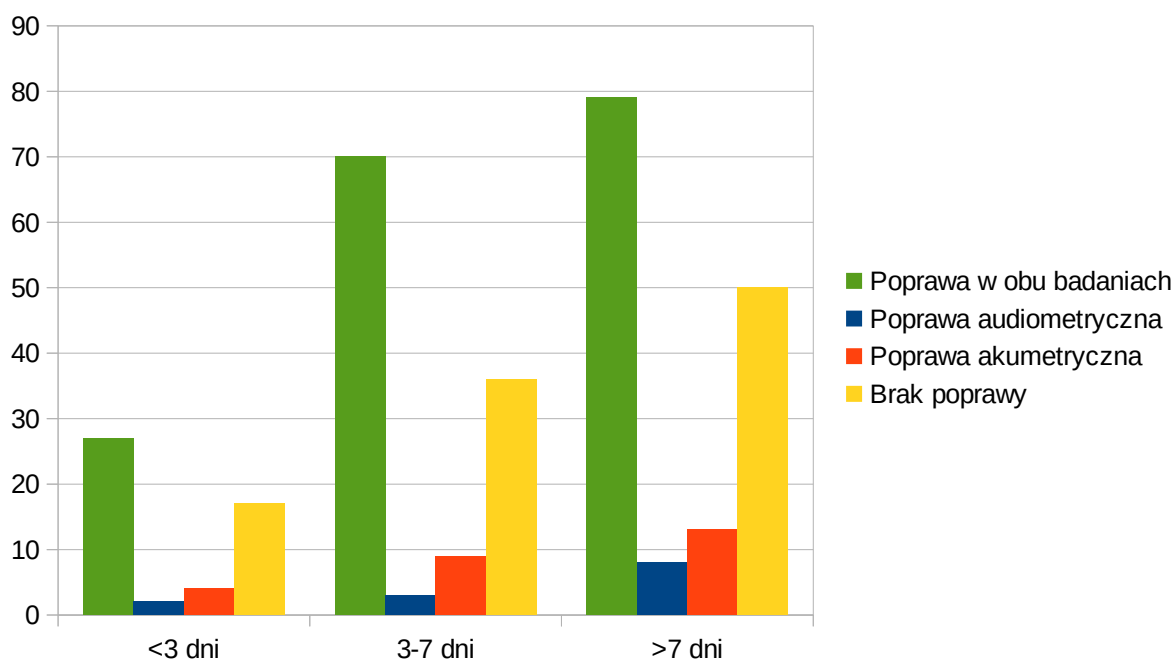
Próg wykrywania mowy na poziomie niższym niż 30 dB (PR_WYKR_MOWY_30) wiąże się ze zwiększeniem szans na uzyskanie efektu leczenia o 207,4%.

Próg rozróżniania mniejszy niż 40 dB (PR_ROZR_40) zwiększa szanse na osiągnięcie efektu leczenia ok. 359,5%, czyli ok. 3,5-krotnie. Próg rozróżniania pomiędzy 40 a 60 dB (PR_ROZR_40_60) wiąże się z szansami na poprawę stanu zdrowia o prawie 192%.

Próg różnicowania pomiędzy 40 a 60 dB (PR_ROZN_40_60) wiąże się ze zwiększeniem szans na uzyskanie efektu leczenia o 356,3% czyli ok. 3,5-krotnie. Próg różnicowania większy niż 60 dB (PR_ROZN_60) powoduje zwiększenie szans na polepszenie stanu zdrowia już tylko o ponad 154% (1,5-krotnie).

Analiza wyników audiometrii słownej wykazała dobry efekt leczniczy u chorych, u których próg wykrywania mowy był niższy niż 30dB. Również dobrze rokowali chorzy z poziomem rozróżniania nawet wyższym niż 40dB oraz progami różnicowania do 60dB.

Czas podjęcia leczenia od wystąpienia objawów, a poprawa słuchu po leczeniu



Ryc. 7: Czas podjęcia leczenia od wystąpienia objawów, a poprawa słuchu po leczeniu

Tabela V. Czas podjęcia leczenia od wystąpienia objawów, a poprawa słuchu po leczeniu

Czas podjęcia leczenia	Grupa				Wynik testu	Wartość p	
	Poprawa w a. tonalnej, a. mowy oraz akumetrii	Poprawa w a. tonalnej i mowy	Poprawa akumetryczna	Brak poprawy			
<3 dni	N	27	2	4	17	2,107	0,91
	%	54%	4%	8%	34%		
3-7 dni	N	70	3	9	36		
	%	59,32%	2,54%	7,63%	30,51%		
>7dni	N	79	8	13	50		
	%	52,67%	5,33%	8,67%	33,33%		

Czas podjęcia leczenia okazał się statystycznie nieistotnym czynnikiem w odniesieniu do efektu terapeutycznego.

W odniesieniu do czasu podjęcia terapii analizowano wyniki według podziału w tabeli V.

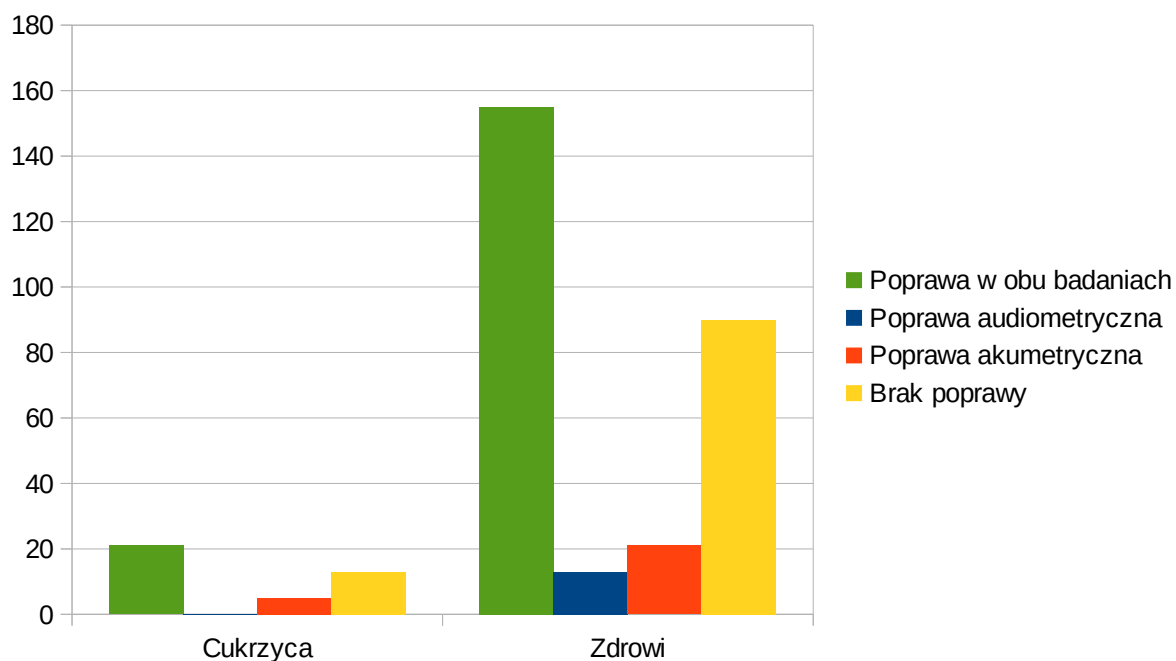
W grupie pacjentów, którzy zgłosili się <3 dni od pojawienia się niedosłuchu, 54% (27 osób) uzyskało poprawę audiometryczną i akumetryczną. 34% nie uzyskało poprawy w żadnych w/w badaniach co stanowiło 17 osób.

Wśród chorych, którzy zgłosili się pomiędzy 3 a 7 dniami od pojawienia się niedosłuchu 59,32% uzyskało poprawę wykazaną w obu rodzajach w/w badań natomiast 30,51% (36 osób) nie uzyskało poprawy.

79 (52,67%) pacjentów, którzy zgłosili się po ponad 7 dniach do szpitala, uzyskało poprawę w badaniach audiometrycznych i akumetrycznych.

Brak poprawy w obu rodzajach badań po leczeniu wykazało 33,33% chorych, czyli 50 osób, wśród tych którzy zgłosili się po ponad 7 dniach od początku objawów.

Cukrzyca, a poprawa słuchu po leczeniu



Ryc. 8: Cukrzyca, a poprawa słuchu po leczeniu.

Tabela VI. Cukrzyca, a poprawa słuchu po leczeniu.

Choroba	Grupa				Wynik testu	Wartość p
	Poprawa w a. tonalnej, a. mowy oraz akumetrii	Poprawa w a. tonalnej i mowy	Poprawa akumetryczna	Brak poprawy		
Cukrzyca	N	21	0	5	3,02	0,389
	%	53,84%	0%	12,82%		
Bez cukrzycy	N	155	13	21		
	%	55,56%	4,66%	7,53%		

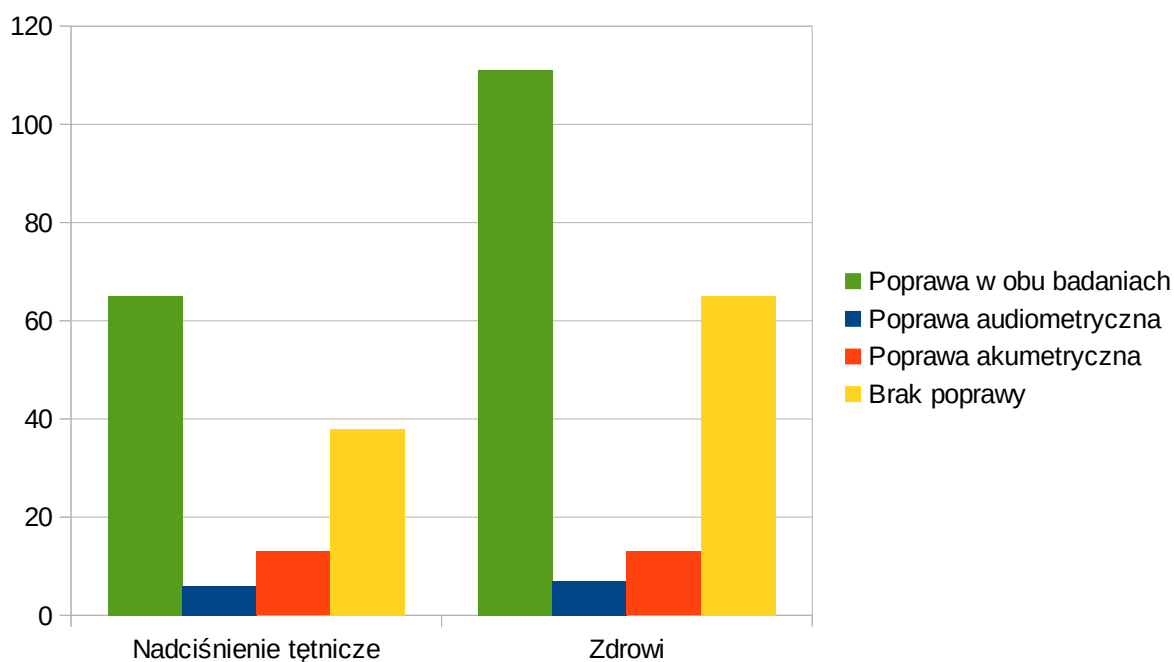
Analiza statystyczna wykazała brak istotnych różnic między chorującymi na cukrzycę pacjentami, a chorymi bez cukrzycy.

Biorąc pod uwagę cukrzycę jako czynnik obciążający, badania wykazały, że wśród pacjentów z cukrzycą, poprawę słuchu w obu badaniach uzyskało 53,84% pacjentów (21 osób) natomiast 33,34% (13 osób) nie osiągnęło jej wcale.

Wśród pacjentów bez cukrzycy wyniki były zbliżone 55,56% (155 pacjentów) uzyskało poprawę słuchu potwierdzoną zarówno w badaniu audiometrycznym i akumetrycznym. 32,25% (90 osób) pacjentów nie chorujących na cukrzycę nie uzyskało żadnej poprawy.

Z wykonanych badań wynika, że cukrzyca nie ma istotnego wpływu na efekt leczenia.

Nadciśnienie tętnicze, a poprawa słuchu po leczeniu



Ryc. 9: Nadciśnienie tętnicze, a poprawa słuchu po leczeniu

Tabela VII. Nadciśnienie tętnicze, a poprawa słuchu po leczeniu.

Choroba	Grupa				Wynik testu	Wartość p
	Poprawa w a. tonalnej, a. mowy oraz akumetrii	Poprawa w a. tonalnej i mowy	Poprawa akumetryczna	Brak poprawy		
Nadciśnienie tętnicze	N	65	6	13	2,07	0,558
	%	53,28%	4,92%	10,66%		
Bez nadciśnienia	N	111	7	13		
	%	56,63%	3,57%	6,63%		

Z obliczeń statystycznych wynika iż występowanie u pacjentów nadciśnienia tt. zmniejsza szanse na uzyskanie efektu leczenia.

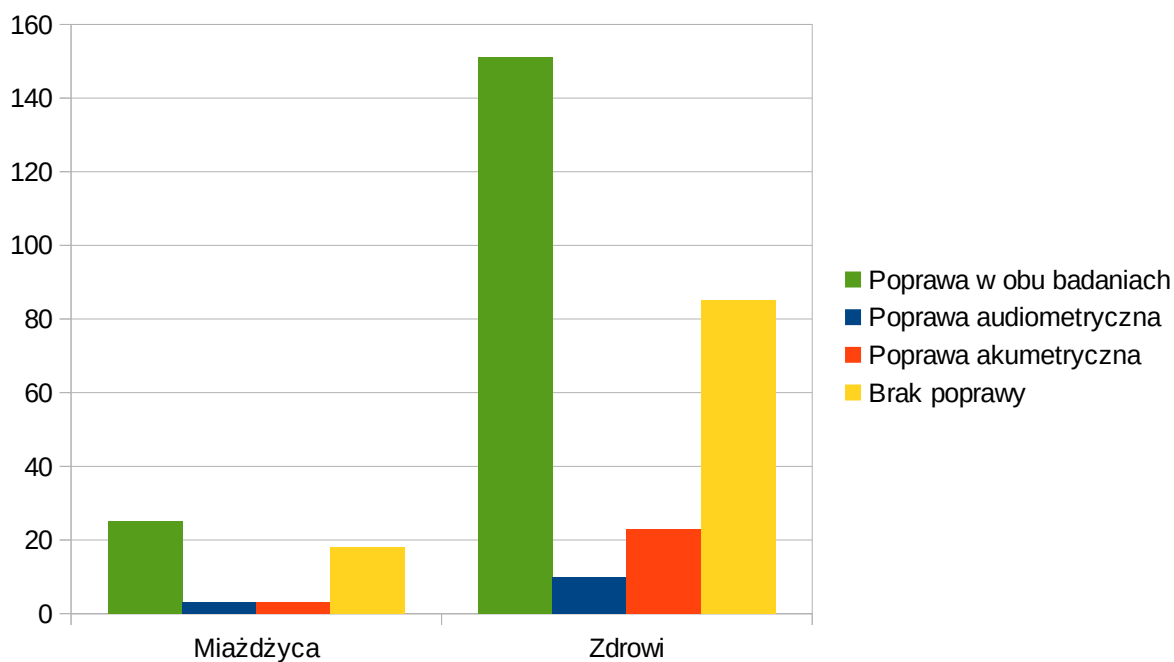
Wśród pacjentów chorujących na nadciśnienie tętnicze 53,28% (65 osób) uzyskało poprawę słuchu wykazaną w obu rodzajach badań. 31,15%, które stanowiło 38 osób, nie uzyskało jakiegokolwiek remisji objawów niedosłuchu.

W grupie pacjentów nie chorujących na nadciśnienie tętnicze 56,63% grupy (111 osób) uzyskało poprawę słuchu, potwierdzoną zarówno badaniami audiometrycznymi jak i akumetrycznymi.

33,16% - 65 osób nie uzyskało żadnej poprawy.

Z obliczeń statystycznych występowanie u pacjentów nadciśnienia tt. zmniejsza szanse na uzyskanie efektu leczenia o 49%.

Miażdżyca, a poprawa słuchu



Ryc. 10: Miażdżyca, a poprawa słuchu

Tabela VIII. Miażdżyca, a poprawa słuchu

Choroba	Grupa				Wynik testu	Wartość p
	Poprawa w a. tonalnej, a. mowy oraz akumetrii	Poprawa w a. tonalnej i mowy	Poprawa akumetryczna	Brak poprawy		
Miażdżyca	N	25	3	3	1,419	0,701
	%	51,02%	6,12%	6,12%		
Bez miażdżycy	N	151	10	23		
	%	56,13%	3,72%	8,55%		

Analiza statystyczna wykazała, że występowanie u pacjentów miażdżycy zmniejsza szanse na uzyskanie efektu leczenia.

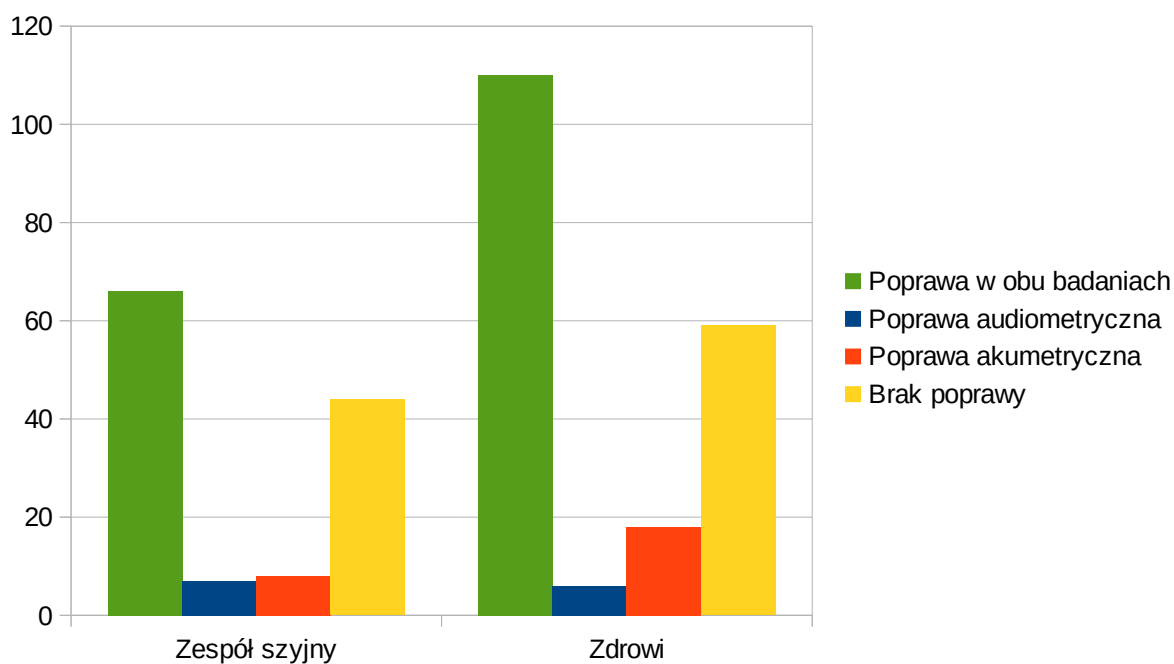
Wśród pacjentów ze zmianami miażdżycowymi uogólnionymi 51,02% (25 osób) uzyskało remisję objawów niedosłuchu, potwierdzoną na poziomie audiometrycznym i akumetrycznym.

36,73% (18 osób) nie uzyskało żadnej poprawy.

Wśród pacjentów bez miażdżycy 151 - 56,13% uzyskało poprawę potwierdzoną w obu rodzajach badań.

85 osób - 31,6% z tej grupy nie uzyskało poprawy.

VBI, a poprawa słuchu po leczeniu



Ryc. 11: VBI, a poprawa słuchu po leczeniu.

Tabela IX. VBI, a poprawa słuchu po leczeniu.

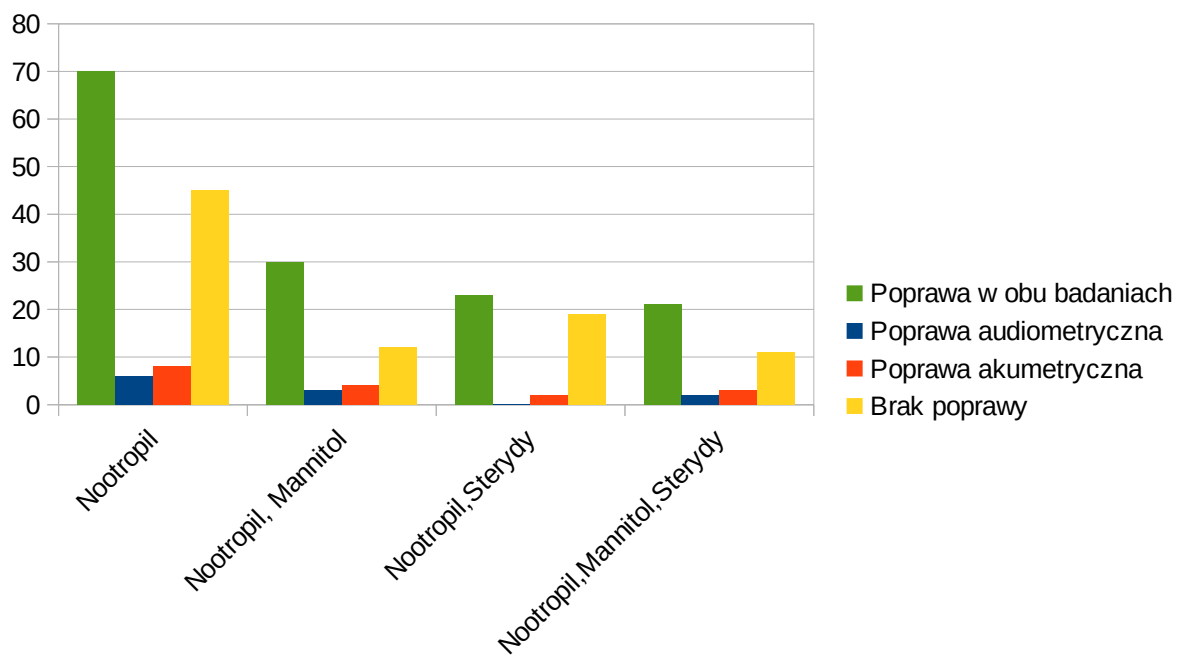
Choroba	Grupa				Wynik testu	Wartość p
	Poprawa w a. tonalnej, a. mowy oraz akumetrii	Poprawa w a. tonalnej i mowy	Poprawa akumetryczna	Brak poprawy		
VBI	N	66	7	8	2,690	0,442
	%	52,8%	5,6%	6,4%		
Bez VBI	N	110	6	18		
	%	56,99%	3,11%	9,32%		

Analiza wykazała, że występowanie u pacjentów VBI zmniejsza szanse na uzyskanie efektu leczenia, lecz bez istotności statystycznej.

Wśród pacjentów z potwierdzonym w badaniach neurologicznych i obrazowych VBI 52,8%, czyli 66 osób uzyskało poprawę wykazaną zarówno audiometrycznie jak i akumetrycznie. 35,2% pacjentów nie osiągnęło remisji objawów niedosłuchu, co stanowiło 44 osoby.

W grupie pacjentów bez zmian o typie VBI 56,99% - 110 osób uzyskało poprawę słuchu w badaniach audiometrycznych i akumetrycznych. 30,57% pacjentów (59 osób) z tej grupy nie uzyskało jakiegokolwiek poprawy słuchu.

Rodzaj farmakoterapii, a poprawa słuchu po leczeniu



Ryc. 12: Rodzaj farmakoterapii, a poprawa słuchu po leczeniu

Tabela X. Rodzaj farmakoterapii, a poprawa słuchu po leczeniu.

Rodzaj farmakoterapii		Grupa				Wynik testu	Wartość p
		Poprawa w a. tonalnej, a. mowy oraz akumetrii	Poprawa w a. tonalnej i mowy	Poprawa akumetryczna	Brak poprawy		
Nootropil +B1, B12	N	70	6	8	45	6,124	0,727
	%	54,26%	4,65%	6,20%	34,88%		
Nootropil, Mannitol +B1, B12	N	30	3	4	12		
	%	61,22%	6,12%	8,16%	24,49%		
Nootropil, Sterydy +B1, B12	N	23	0	2	19		
	%	52,27%	0%	4,55%	43,18%		
Nootropil, Mannitol, Sterydy +B1, B12	N	21	2	3	11		
	%	56,75%	5,4%	8,11%	29,73%		

Analiza statystyczna poszczególnych grup leków wykazała, że farmakoterapia z wykorzystaniem Mannitolu dożylnie zwiększała szanse na poprawę stanu zdrowia o 92%.

Wśród pacjentów leczonych witaminami B i Nootropilem 70 osób (54,26%) uzyskało poprawę audiometryczną i akumetryczną. 45 osób, co stanowiło 34,88% pacjentów z tej podgrupy.

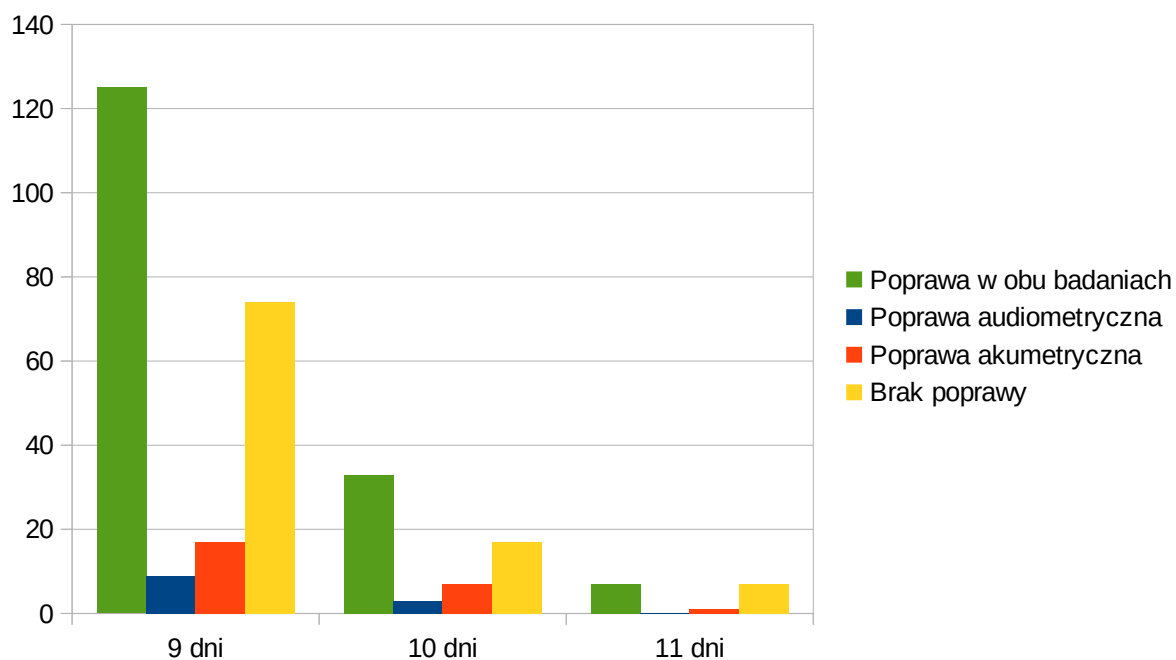
30 osób (61,22%) leczonych witaminami B Nootropilem i Mannitolem uzyskało poprawę audiometryczną i akumetryczną. 12 osób (24,49%) nie uzyskało jakiegokolwiek

poprawy słuchu.

Pacjenci przyjmujący podczas hospitalizacji witaminy z grupy B, Nootropil i sterydy w 52,27% uzyskiwali poprawę audiometryczną i akumetryczną (23 osoby). 19 osób (43,18%) nie uzyskało żadnej poprawy.

Wśród pacjentów leczonych kompletnym zestawem leków: witaminy B, Nootropil, Mannitol, sterydy 21 osób (56,75%) uzyskało poprawę zarówno w badaniach audiometrycznych jak i akumetrycznych. 11 osób (29,73%) nie uzyskało żadnej poprawy.

Czas farmakoterapii, a poprawa słuchu po leczeniu



Ryc. 13: Czas farmakoterapii, a poprawa słuchu po leczeniu

Tabela XII. Czas hospitalizacji a poprawa słuchu po leczeniu

Czas leczenia	Grupa				Wynik testu	Wartość p
	Poprawa w a. tonalnej, a. mowy oraz akumetrii	Poprawa w a. tonalnej i mowy	Poprawa akumetryczna	Brak poprawy		
9 dni	N	125	9	17	3,214	0,782
	%	55,56%	4%	7,56%		
10 dni	N	33	3	7		
	%	55%	5%	11,67%		
11 dni	N	7	0	1		
	%	46,67%	0%	6,67%		

Analiza statystyczna wykazała istotność czasu terapii na efekt leczenia niedosłuchu. Zwiększenie liczby dni hospitalizacji (DNI) o każdy kolejny dzień, wg analizy statystycznej, zwiększa szanse na polepszenie stanu zdrowia o ok. 30,4%.

Najczęściej chorych leczono przez 9 dni – 235 osób (75,80%). 60 pacjentów (19,35%) było hospitalizowanych przez 10 dni. Najmniej liczną grupę stanowili pacjenci leczeni przez 11 dni (15 osób – 4,84%).

Średni czas hospitalizacji pacjentów wynosił 9,28 dnia.

Wśród pacjentów leczonych przez 9 dni 125 (55,56%) uzyskało poprawę zarówno audiometryczną jak i akumetryczną. 74 (32,89%) chorych nie uzyskało poprawy.

33 (55%) osób z grupy pacjentów leczonych 10 dni uzyskało poprawę audiometryczną i akumetryczną. 17 (28,33%) chorych nie uzyskało poprawy po farmakoterapii.

W grupie pacjentów leczonych 11 dni, 7 osób (46,67%) uzyskało poprawę w obu badaniach oraz także 7 osób (46,67%) nie uzyskało poprawy po leczeniu.

Wyniki analizy statystycznej

Tabela M. Wynik pierwszej estymacji dwumianowego modelu logitowego

zmienna	współczynnik	błąd standardowy	z	wartość p		iloraz szans
const	-4,059	1,824	-2,226	0,026	**	-
PLEC_M	-0,118	0,295	-0,399	0,690		0,889
WIEK_30	0,313	0,683	0,459	0,646		1,368
WIEK_30_60	0,440	0,370	1,190	0,234		1,553
CUKRZYCA_1	0,255	0,465	0,549	0,583		1,291
KR_SZYJNY_1	-0,007	0,314	-0,023	0,982		0,993
SERCE_NACZYNIA_1	-0,674	0,417	-1,616	0,106		0,510
SZUMY_USZNE_1	-0,097	0,350	-0,277	0,782		0,907
CZAS_3	0,473	0,418	1,131	0,258		1,605
UB_PAS_MOWY_30	-2,257	1,300	-1,736	0,083	*	0,105
UB_PAS_MOWY_30_50	-1,148	1,235	-0,929	0,353		0,317
UB_PAS_MOWY_50_60	0,157	1,184	0,133	0,894		1,170
UB_PAS_MOWY_60	0,956	1,139	0,839	0,402		2,600
UB_VS_PAS_MOWY_30	-0,010	1,039	-0,010	0,992		0,990
UB_VS_PAS_MOW_30_50	-0,276	0,392	-0,703	0,482		0,759
PR_WYKR_MOWY_30	1,677	1,938	0,866	0,387		5,349
PR_WYKR_MOWY_30_50	0,398	1,871	0,213	0,832		1,488
PR_WYKR_MOWY_50	-0,146	1,663	-0,088	0,930		0,864
PR_ROZR_40	1,870	1,512	1,236	0,216		6,486

PR_ROZR_40_60	1,470	1,477	0,995	0,320		4,349
PR_ROZR_60	0,827	1,280	0,646	0,519		2,286
PR_ROZN_40_60	1,455	0,496	2,932	0,003	***	4,286
PR_ROZN_60	0,784	0,406	1,931	0,054	*	2,189
LEK_Mannitoliv	0,657	0,325	2,026	0,043	**	1,930
LEK_Nootropiliv	-0,730	0,567	-1,288	0,198		0,482
LEK_Sterydyiv	-0,588	0,330	-1,782	0,075	*	0,555
LEK_Betahistyna	0,039	0,423	0,091	0,927		1,039
DNI	0,274	0,148	1,854	0,064	*	1,315

Tabela N. Oszacowany model logitowy dwumianowy po eliminacji zmiennych statystycznie nieistotnych

zmienna	współczynnik	błąd standardowy	z	wartość p		iloraz szans
const	-3,380	1,421	-2,378	0,017	**	-
SERCE_NACZYNIA_1	-0,673	0,383	-1,754	0,079	*	0,510
UB_PAS_MOWY_30	-2,464	0,572	-4,308	0,000	***	0,085
UB_PAS_MOWY_30_50	-1,262	0,438	-2,882	0,004	***	0,283
UB_PAS_MOWY_60	0,706	0,396	1,783	0,075	*	2,027
PR_WYKR_MOWY_30	1,123	0,505	2,225	0,026	**	3,074
PR_ROZR_40	1,525	0,587	2,599	0,009	***	4,595
PR_ROZR_40_60	1,071	0,406	2,639	0,008	***	2,919
PR_ROZN_40_60	1,518	0,467	3,250	0,001	***	4,563
PR_ROZN_60	0,932	0,381	2,446	0,014	**	2,541
LEK_Mannitoliv	0,653	0,307	2,124	0,034	**	1,920
LEK_Sterydyiv	-0,606	0,307	-1,970	0,049	**	0,546
DNI	0,266	0,145	1,828	0,068	*	1,304

Tabela O. Trafność dwumianowego modelu logitowego

ZMIENNA ZALEŻNA	EMPIRYCZNE	PRZEWIDYWANE		TRAFNOŚĆ OGÓŁEM	TRAFNOŚĆ Y=0	TRAFNOŚĆ Y=1	ILORAZ SZANS
		0	1				
EFEKT_BIN	0	49	57	72,9%	46,2%	86,0%	5,3
	1	30	185				

VII. Dyskusja

W Powyższych badaniach wiek nie wpływał gorzej rokowniczo na powrót słuchu po farmakoterapii.

Zarówno w grupach młodych pacjentów jak i starszych występowały przykłady słabej odpowiedzi na leczenie. Przyczyną powyższego stanu może być niedosłuch u młodych ludzi jako efekt działania nieprawidłowości genetycznych (wrodzonych tendencji) lub innych chorób towarzyszących (np. utajone infekcje, stany zapalne) opóźnienie wdrożenia leczenia, choroby ogólnoustrojowe, przewlekłe.

Jeśli chodzi o starszy wiek, najprawdopodobniejszą przyczyną oporności na leczenie są zmiany naczyniowe, niedokrwienne ślimaka. Narząd słuchu, jak już wcześniej wspomniano, pozbawiony jest krążenia obocznego co znacznie utrudnia ewentualny powrót do prawidłowego funkcjonowania w przypadku niedokrwienia. Dodatkowo warto tu zaznaczyć wpływ zjawiska presbycusis.

Poglądy odnośnie wieku jako czynnika rokowniczego w leczeniu niedosłuchu odbiorczego pozostaje nadal bardzo zróżnicowane w piśmiennictwie.

W badaniach własnych wiek nie miał istotnego wpływu na efekt terapeutyczny.

Podobne wyniki osiągnął Aydin Mamak i wsp. którzy analizując efekty leczenia ślimakowego niedosłuchu odbiorczego u 72 pacjentów nie wykazali wpływu wieku na prognozę leczenia. Jest to zgodne z opisywanymi wynikami własnymi. [71]

Z kolei, Frederick M. Byl Jr i wsp. w swojej pracy na 225 pacjentach leczonych z powodu nagłej głuchoty stwierdzili, że czynnikiem gorszego rokowania powrotu słuchu jest wiek <15 lat i >60 lat. Przyczyną według nich mogła być mniejsza wydolność układu immunologicznego. Jednak podkreślili także, że nie ma jasnych dowodów na wyższość leczenia farmakologicznego nad spontaniczną remisją.

Autor ten nie ustosunkował się do zjawiska presbycusis, które może pogarszać efekt terapeutyczny pacjentów starszych. Zauważył gorszy powrót słuchu u dzieci poniżej 15 roku życia jednak przyczyna tego, jego zdaniem, jest niejasna. [44]

Ze wszystkich czynników ryzyka, zaawansowany wiek (większość podaje >60 lat) zdecydowanie koreluje z gorszym rokowaniem i mniejszym stopniem poprawy słuchu po leczeniu. [44] [48] [49] [45] [50] [51] [52] [53] [46] [54]

Marco Lionello i wsp. przeprowadził badania na 117 pacjentach w których opisują wśród czynników prognostycznych także nadciśnienie tętnicze, szumy uszne, czas interwencji od pojawienia się objawów, rodzaj leczenia i czas leczenia. Zdaniem tych badaczy wiek pacjenta ma być najważniejszym prognostycznym i ma wpływ na rokowanie. [55]

Deniz Tuna Edizer i wsp. jako czynniki obniżające szanse na powrót słuchu wyróżnione po analizie ponad 200 pacjentów leczonych na przestrzeni 4 lat podał: głęboki niedosłuch, opóźnienie włączenia leczenia >10 dni, nadciśnienie i wiek >60 lat (55,9% tej grupy bez poprawy słuchu, $p=0,046$). [56]

Pomimo tego, że niektóre piśmiennictwa podkreślają wiek jako negatywny czynnik prognostyczny w piśmiennictwie pojawiają się liczne prace, w których nie obserwowano takiego powiązania. [72] [58] [73] Z kolei Cvorović i wsp. stwierdzili, iż pacjenci w bardzo młodym wieku mają większą szansę na poprawę słuchu. [74]

Kolejnym czynnikiem, który w badaniu własnym okazał się nieistotny statystycznie jest płeć pacjenta. W przytaczanych wcześniej badaniach Edizer i wsp. także wykazali brak takiego związku z poprawą słuchu. [56]

Popierają tę tezę badania Wanga i wsp. na 196 pacjentach leczonych z powodu nagłej głuchoty wskazują one na brak związku poprawy słuchu z płcią.

Podkreślają natomiast negatywny wpływ starszego wieku na prognozę poprawy. [57]

Niektóre piśmiennictwo podaje jednak, że kobiety są bardziej narażone na nieodwracalne uszkodzenie słuchu

I tak, Ceylan i wsp. w swoich badaniach na 83 pacjentach opisał główne czynniki wpływające negatywnie na prognozę poprawy. Oprócz współistniejących zawrotów głowy, podjęcia leczenia > 7 dni od objawów i deficytu słuchu >40dB, opisał płęć żeńską jako niekorzystnie rokującą ($p=0,05$). [75]

Podobne wnioski sformułowała Suphi Bulgurcu która w badaniach na 216 pacjentach, na przestrzeni 8 lat wykazała płęć żeńską jako niekorzystny czynnik rokowniczy odnośnie powrotu słuchu. Jednak podkreślono, że wczesna interwencja lekarska po pojawieniu się objawów (<7 dni) wydaje się być czynnikiem nadrzędnym, poprawiającym rokowanie bez względu na płęć.

Powyższe wyniki może tłumaczyć National Institute on Deafness and other Communication Disorders, który zaobserwował, że mężczyźni są dwukrotnie bardziej narażeni na utratę słuchu ale znacznie rzadziej niż kobiety szukają pomocy i zgłaszają się do lekarza.

Badania własne wykazały także, że głębokość niedosłuchu w aspekcie audiometrii tonalnej jak i słownej ponad 60dB źle rokuje co do poprawy słuchu.

W badaniach R. Enache i wsp., w których uwzględniono efekty leczenia 47 pacjentów. Wykazano, że niekorzystnym czynnikiem rokowniczym jest ubytek słuchu powyżej 50dB – pacjenci uzyskiwali niewielką poprawę słuchu. Znaczne ubytki rokowały jeszcze gorzej – autor podkreśla, że mogły powstawać w wyniku zmian nieodwracalnych. [47]

W pracach Byl i wsp., Laird i wsp. oraz Xenellis i wsp. pacjenci z większym ubytkiem słuchu przy przyjęciu mieli gorszą szansę na powrót słuchu niż pacjenci z mniejszymi ubytkami. [44] [45] [46]

Wiele badań wskazuje na znaczenie kształtu krzywej audiometrycznej jako czynnika rokowniczego. Większa szansa na powrót słuchu występuje przy pogorszeniu słuchu na

niskich tonach (63% - 88%) i średnich tonach (36% - 71%) niż płaskie (40% do 56%) i pochyłe w dół wykresy (19% do 38%). [49] [52] [46] [54] [76] [59]

Badania własne objęły analizę audiometrii mowy w aspekcie progów wykrywania mowy, rozróżniania mowy i dyskryminacji mowy. Dotychczas, w wymienionych badaniach, nie podjęto się tego typu obserwacji.

Interwencja farmakologiczna podjęta w ciągu tygodnia od pierwszych objawów głuchoty jest skorelowana ze zwiększonymi szansami na poprawę. Możliwość całkowitej remisji objawów maleje po tym czasie. Badania własne wykazały, że podjęcie leczenia w okresie powyżej 3 dni od wystąpienia niedosłuchu odbiorczego powoduje gorszą prognozę w aspekcie efektu terapeutycznego.

Odsetek poprawy słuchu po interwencji farmakologicznej w ciągu tygodnia oceniany jest średnio na 87%, w ciągu 2 tygodni 52%, a mniej niż 10% powyżej 3 miesięcy. [44] [48] [51] [52] [46] [58] [43]

Mattox i wsp. potwierdzają, że prognoza jest lepsza w przypadku szybszej interwencji, jednak złe rokowanie ze względu na zwłokę w podjęciu leczenia może wynikać z naturalnej historii choroby nagłego niedosłuchu. Niedosłuch czuciowo-nerwowy o krótszym czasie trwania ma większą szansę na remisję, bez względu na rodzaj lub czas trwania terapii. [59]

W przeprowadzonej pracy własnej wykazano, że choroby sercowo-naczyniowe pogarszają prawie dwukrotnie prognozę poprawy.

Badania wykazały także, iż najbardziej niekorzystny wpływ na rokowanie co do powrotu słuchu, ma nadciśnienie tętnicze, miażdżyca i VBI. Nie stwierdzono także wpływu cukrzycy na wyniki leczenia.

Związane jest to najprawdopodobniej z gorszymi zdolnościami regeneracyjnymi na poziomie nerwowym i naczyniowym oraz nieodwracalnymi zmianami niedokrwiennymi ucha z niedosłuchem. Podobne obserwacje zanotowali inni autorzy:

Jorgensen podkreśla kluczową rolę obecnych patologii mikronaczyniowych w pogorszeniu słuchu u chorych na cukrzycę, nadciśnienie lub miażdżycę. Rokowanie co do powrotu słuchu jest gorsze niż u pacjentów bez chorób współistniejących. [77]

Weng i wsp. wśród 67 pacjentów leczonych przewlekle na cukrzycę wykazali gorsze rokowanie co do powrotu słuchu. Wyniki te, wiązali podobnie jak inni autorzy ze zmianami chorobowymi w mikrokrążeniu. Poza zwiększoną częstością występowania głębokiego niedosłuchu odnotowywano znacznie częstsze pogorszenie słuchu symultanicznie w uchu przeciwnym. [78]

Fukui i wsp. w badaniach retrospektywnych na 148 pacjentach powyżej 40 roku życia z nagłą głuchotą, w tym 24 chorujących dodatkowo na cukrzycę typu 2, stwierdzają powiązanie choroby metabolicznej z cięższym niedosłuchem. Dodatkowo opisywana jest znacznie gorsza odpowiedź na leczenie i obecność zmian słuchu obustronnych. [79]

Nagaoka i wsp. w badaniach 35 pacjentów, wykazali istotną korelację pomiędzy obecnością cukrzycy, nadciśnienia, miażdżycy, a pogorszoną reakcją na leczenie wykazaną w audiometrii słownej. Autorzy także wiążą to z obecnością zmian w mikrokrążeniu spowodowaną w/w chorobami [80]

Badania w odniesieniu do VBI jako możliwej przyczyny niedosłuchu odbiorczego opisują jej częstość ok 1-2%. Z powyższych chorób ma być to najrzadsza przyczyna niedosłuchu odbiorczego ślimakowego. Może mieć u tych chorych charakter obustronny, oporny na leczenie.

W opisie przypadków autorzy podkreślają zgodnie, że mechanizmem w tym wypadku może być niedokrwienie ślimaka – wykazane w badaniach MR. [81] [82] [83]

W przypadku farmakoterapii największe znaczenie, istotnie statystycznie, wykazano w odniesieniu do Mannitolu iv. Zastosowanie tego leku w zestawie innych stosowanych we wczesnej terapii leków, zwiększało efekt terapeutyczny.

W piśmiennictwie, w ciągu ostatnich lat, najwięcej prac dotyczy sterydoterapii, która stanowi obecnie jeden z głównych filarów leczenia, na równi z terapią hiperbaryczną.

W badaniach własny sterydy okazały się nieistotne statystycznie i bez wpływu na pozytywny efekt terapii. Wynikać to może z tego, że były one podawane pacjentom z większymi wyjściowymi ubytkami słuchu. Jest to parametr, który w bieżących badaniach okazał się czynnikiem pogarszającym rokowanie co do powrotu słuchu.

Warto zwrócić uwagę, że Cinamon i wsp. podobnie w swojej pracy wykazali brak istotnej różnicy w odniesieniu do sterydów i placebo. [84]

Wilson i wsp. wykazali w swoich badaniach znaczną poprawę rokowania co do powrotu słuchu dzięki sterydoterapii. Najlepsze efekty osiągnęli pacjenci, co należy podkreślić, z niedosłuchem średniego stopnia. W wynikach trzeba także wziąć pod uwagę odsetek samoistnych remisji.

Autorzy podkreślali, że natura niedosłuchu i jego poprawa po sterydach daje poparcie dla wirusowej hipotezy powstawania nagłego niedosłuchu. Przy takiej etiologii sterydoterapia jest najbardziej efektywna. [85]

Fuse i wsp. uważają, że sterydy polepszają rokowanie co do powrotu słuchu co może potwierdzać, ich zdaniem, że elementem etiologicznym nagłego niedosłuchu jest reakcja immunologiczna. [86]

Houston i wsp. wykazali, że niski poziom B12 może być powiązany z pogorszeniem słuchu u starszych pacjentów. Stąd uzasadnione wydaje się dołączenie do terapii witamin z grupy B. [87]

W przypadku wazodylatorów, pomimo powszechnego ich stosowania, badania nie wykazały istotnego wpływu na poprawę słuchu. Stwierdzali to w swoich badaniach Agarwal i wsp., Probst i wsp. oraz Kronenberg i wsp. [88] [89] [90]

Leczenie nootropowe, w powyższej pracy, także okazało się nie mieć istotnego wpływu na poprawę słuchu. Nie jest to zgodne z wynikami badań Koochakzadeh i wsp. W metaanalizie na podstawie 16 badań ocenili wpływ różnych modeli farmakoterapii na powrót słuchu.

Znaczna poprawa występowała u pacjentów z niedosłuchem na wysokich tonach, leczonych w ciągu 48 godzin i tych którzy otrzymywali leczenie nootropowe. Jednak autorzy podkreślają znaczną heterogenność materiału i wykazuje potrzebę dokładniejszych, randomizowanych badań. [91]

Pozytywny efekt dłuższego stosowania leków wykazywany jest w sytuacji, gdy w trakcie terapii obserwujemy poprawę. Ma to pewną wartość poglądową w aspekcie skuteczności leczenia, z uwagi na statystyczny brak różnic, jednakże jest to ważna obserwacja.

VIII. Wnioski

1. Z uwagi na to, że wiek pacjenta nie ma istotnego wpływu na wynik leczenia, wskazana jest próba podjęcia farmakoterapii w niedosłuchu odbiorczym w każdym przypadku. Płeć chorego także nie ma istotnego wpływu na efekt terapii.
2. Niepomyślnie na efekt leczenia wpływają u pacjentów takie choroby, jak nadciśnienie tętnicze, miażdżycza naczyń, a także niewydolność krążenia kręgowo-podstawnego (VBI).
3. Głębokości ubytku słuchu badane w audiometrii tonalnej oraz w audiometrii słownej mają istotny wpływ na prognozowanie poprawy słuchu, przy czym ubytek słuchu nie większy niż 30-45dB rokuje najpomyślniej.
4. Zastosowanie Mannitolu, przy braku przeciwwskazań, w zestawie leków stosowanych w farmakoterapii ma istotny wpływ na poprawę słuchu.
5. Podjęcie farmakoterapii jest wskazane niezależnie od upływu czasu od wystąpienia niedosłuchu odbiorczego.

Streszczenie

Celem pracy jest określenie, które z wybranych czynników takich jak: wiek, płeć, głębokość niedosłuchu, czas wdrożenia farmakoterapii, choroby współistniejące (cukrzyca, pierwotne nadciśnienie tętnicze, miażdżyca, VBI) oraz rodzaje zastosowanego leczenia farmakologicznego mają znaczenie w prognozowaniu poprawy słuchu. Badania przeprowadzono wśród 318 chorych w tym 147 mężczyzn, 172 kobiet, w wieku od 15 do 88 lat. Średnia wieku mężczyzn wynosiła 55,68 lat, kobiet 51,26. Zastosowano stosowne kryteria wyłączenia i włączenia do badań.

Leczonych pacjentów podzielono na dwie grupy główne: A – chorzy, którzy uzyskali poprawę słuchu i B – pacjenci, u których efekt terapeutyczny był negatywny. Ponadto w grupie A wyróżniono podgrupę A1 z poprawą akumetryczną i audiometryczną – 81,0% grupy, podgrupę A2 z poprawą audiometryczną, bez znaczącej poprawy akumetrycznej oraz podgrupę A3, w której wykazywali poprawę w badaniach akumetrycznych, a w badaniach audiometrycznych nie stwierdzono istotnej poprawy.

W badaniach zmysłu słuchu zastosowano badanie mową (akumetria), audiometrię tonalną, audiometrię słowną, próby nadprogowe oraz badanie tympanometryczne z oceną odruchu strzemiączkowego, jako metodę obiektywnego badania narządu słuchu. Badania powyższe stanowiły rozszerzoną analizę stanu słuchu, Natomiast w analizie wyników w aspekcie celów pracy, oceniano wyniki akumetrii oraz audiometrii tonalnej i słuchowej.

W audiometrii stosowano audiometr Madsen Orbiter 922.2 oraz audiometr impedancyjny ZODIAC 901. W ocenie statystycznej wyników badań posłużono się modelami logitowymi dwumianowymi.

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono brak istotnego wpływu wieku ani płci chorych na wyniki leczenia w rozumieniu poprawy słuchu. Wynik badania w audiometrii tonalnej wykazały, że prognostycznie co do poprawy słuchu najlepiej rokowali chorzy z ubytkiem słuchu nie przekraczającym 45dB. Głębsze ubytki słuchu, stwierdzone przed wdrożeniem farmakoterapii, rokowały źle.

Analiza wyników audiometrii słownej wykazała dobry efekt leczniczy u chorych, u których próg wykrywania mowy był niższy niż 30dB. Również dobrze rokowali chorzy z poziomem rozróżniania nawet wyższym niż 40dB oraz progiem różnicowania do 60dB.

Czas podjęcia leczenia okazał się statystycznie nieistotny w aspekcie uzyskania zadowolającego pacjenta efektu terapeutycznego. Jednakże podjęcie leczenia w w okresie powyżej 7 dnia od początku objawów dawało mniejsze szanse na poprawę słuchu.

Jeśli chodzi o ocenę wpływu chorób współistniejących u pacjentów z niedosłuchem odbiorczym, poprawę słuchu w wyniku farmakoterapii, utrudniała obecność nadciśnienia tętniczego, miażdżycy oraz niewydolność krążenia tętniczego kręgowo-podstawnego. W analizie roli rodzaju farmakoterapii oraz czasu jej stosowania stwierdzono istotnie statystycznie korzystny wpływ zastosowania mannitolu oraz przedłużonego czasu leczenia.

Na podstawie prowadzonych badań stwierdzono następujące wnioski:

1. Z uwagi na to, że wiek pacjenta nie ma istotnego wpływu na wynik leczenia, wskazana jest próba podjęcia farmakoterapii w niedosłuchu odbiorczym w każdym przypadku. Płeć chorego także nie ma istotnego wpływu na efekt terapii.
2. Niepomyślnie na efekt leczenia wpływają u pacjentów takie choroby, jak nadciśnienie tętnicze, miażdżycy naczyń, a także niewydolność krążenia kręgowo-podstawnego (VBI).
3. Głębokości ubytku słuchu badane w audiometrii tonalnej oraz w audiometrii słownej mają istotny wpływ na prognozowanie poprawy słuchu, przy czym ubytek słuchu nie większy niż 30-45dB rokuje najpomyślniej.

4. Zastosowanie Mannitolu, przy braku przeciwwskazań, w zestawie leków stosowanych w farmakoterapii ma istotny wpływ na poprawę słuchu.
5. Podjęcie farmakoterapii jest wskazane niezależnie od upływu czasu od wystąpienia niedosłuchu odbiorczego.

Abstract

The aim of the study is to determine which of the selected factors, such as: age, sex, hearing loss level, time of pharmacotherapy initiation, comorbidities (diabetes, primary hypertension, atherosclerosis, VBI) and types of pharmacological treatment are important in predicting hearing improvement. The research was carried out among 318 patients, including 147 men and 172 women, aged 15 to 88 years. The average age of men was 55.68 years, and women 51.26 years. Appropriate exclusion and inclusion criteria were applied.

The treated patients were divided into two main groups: A - patients who improved their hearing and B - patients with a negative therapeutic effect. In addition, in group A, the A1 subgroup with acumetric and audiometric improvement was distinguished - 81.0% of the entire group, the A2 subgroup with audiometric improvement, without significant acumetric improvement, and the A3 subgroup, in which patients had an acumetric improvement, and no significant improvement was found in audiometric tests.

In the sense of hearing examination, acumetric test, pure-tone audiometry, speech audiometry, suprathreshold tests and tympanometric test with the evaluation of the acoustic reflex were used as a method of objective examination of the hearing organ. The research was an extended analysis of the hearing condition. However, in the analysis of the results in terms of the objectives of the work, the results of acumetry as well as pure-tone and speech audiometry were assessed.

In audiometry, the Madsen Orbiter 922.2 audiometer and the ZODIAC 901 impedance audiometer were used. In the statistical evaluation of the test results, logit binomial models were used.

Based on the conducted studies, it was found that there were no significant influences of age or sex of patients on treatment results, in terms of hearing improvement. The results of the study in pure-tone audiometry showed that patients with a hearing loss not exceeding 45dB had the best prognosis for hearing improvement. The prognosis of more severe hearing losses, before treatment, was poor.

Analysis of speech audiometry results showed a good therapeutic effect in patients with speech detection threshold lower than 30dB. Patients with speech recognition level even higher than 40dB and a differentiation threshold of up to 60dB also had good prognosis.

The time of treatment initiation turned out to be statistically insignificant in terms of obtaining a satisfactory therapeutic effect for the patient. However, starting treatment in more than 7 days from the onset of symptoms had a lower chance of improving hearing.

When it comes to assessing the influence of comorbidities in patients with sensorineural hearing loss, the improvement of hearing as a result of pharmacotherapy was hampered by the presence of arterial hypertension, atherosclerosis, and insufficiency of the vertebrobasilar arterial circulation. In the analysis of the role of the type of pharmacotherapy and the duration of its use, a statistically significant beneficial effect of mannitol and the prolonged duration of treatment was found.

On the basis of the conducted research, the following conclusions were drawn:

1. Due to the fact that the patient's age has no significant influence on the treatment result, it is advisable to try pharmacotherapy in sensorineural hearing loss in all cases. The sex of the patient also has no significant influence on the effect of the therapy.
2. Diseases such as arterial hypertension, atherosclerosis, as well as insufficiency of the vertebrobasilar circulation (VBI) have an adverse effect on the treatment.
3. The depth of hearing loss tested in pure-tone audiometry and in speech audiometry have a significant impact on the prognosis of hearing improvement, with a hearing loss not exceeding 30-45dB being the most favourable prognosis.

4. The use of Mannitol, in the absence of contraindications, in a set of drugs used in pharmacotherapy has a significant impact on the improvement of hearing.
5. Pharmacotherapy is recommended regardless of the time from the onset of sensorineural hearing loss.

Bibliografia

- 1: Bochenek A., Reicher M. (2010) „Anatomia człowieka”
- 2: Pruszewicz A. (2010) „Audiologia Kliniczna - zarys”
- 3: Śliwińska-Kowalska M. (2005) „Audiologia Kliniczna”
- 4: Zakrzewski K. (2015) „Otolaryngologia Kliniczna”
- 5: Matsunaga T. (December 2009) „Value of genetic testing in the otological approach for sensorineural hearing loss” *The Keio Journal of Medicine*, 58 (4): 216-222
- 6: Waligóra J. et al. (2001) „Mutacje w genie GJB2 kodującym koneksynę 26 u pacjentów z niedostuchem.”: 177-182
- 7: Papadakis CE, Hajioannou JK, Kyrmizakis DE, Bizakis JG (May 2003) „Bilateral sudden sensorineural hearing loss caused by Charcot-Marie-Tooth disease” *The Journal of Laryngology and Otology*, 117 (5): 399–401
- 8: Rynne M, MacLean C, Bybee A, McDermott MF, Emery P (April 2006) „Hearing improvement in a patient with variant Muckle-Wells syndrome in response to interleukin 1 receptor antagonism” *Annals of the Rheumatic Diseases*, 65 (4): 533-534
- 9: „Congenital rubella syndrome” www.sense.org.uk, Retrieved 2015-07-30
- 10: „Congenital toxoplasmosis” medlineplus.gov, Retrieved 2018-02-26
- 11: Pagon RA, Graham JM, Zonana J, Yong SL (1981) „Coloboma, congenital heart disease, and choanal atresia with multiple anomalies: CHARGE association” *J. Pediatr*, 99 (2): 223-227
- 12: Crispino JD, Horwitz MS (April 2017) „GATA factor mutations in hematologic disease” *Blood*, 129 (15): 2103-2110
- 13: Hirabayashi S, Wlodarski MW, Kozyra E, Niemeyer CM (August 2017) „Heterogeneity of GATA2-related myeloid neoplasms” *International Journal of Hematology*, 106 (2): 175-182
- 14: Gates GA, Mills JH (September 2005) „Presbycusis” *Lancet*, 366 (9491): 1111-1120
- 15: „Sound Output Levels of the iPod and Other MP3 Players: Is There Potential Risk to Hearing?” , Archived from the original on October 30, 2007. Retrieved 2007-11-20:
- 16: Heideland, A., Wigand M.E. (1972) „Einfluss hoher Furosemidedosen auf die Gehorfunktion bei Uramie” *Klin. W.*, 48: 1052-1062
- 17: Mathog R.H., Thomas, W.G., Hudson, W.R. (1970) „Ototoxicity of new and potent diuretics” *Arch. Otolaryng.*, 92: 7-15
- 18: Schnieder, W.J. et al. (1966) „Acute transient hearing loss after ethacrinic acid therapy” *Arch. Int. Med.*, 117: 715-725
- 19: Pensak, M. L., Glasscock III, M. E., Josey, A. F., Jackson, C. G., & Gulya, A. J. (1985) „Sudden hearing loss and cerebellopontine angle tumors” *The Laryngoscope*, 95 (10): 1188-1193
- 20: Haye, R., & Quist-Hanssen, S.V. (1976) „The natural course of Meniere's disease” *Acta oto-laryngologica*, 82 (1-6): 289-293
- 21: Nadol Jr, J. B. (1978) „Hearing loss as a sequela of meningitis” *The Laryngoscope*, 88 (5): 739-755
- 22: Wilson, W. R., Veltri, R. W., Laird, N., & Sprinkle, P. M. (1983) „Viral and epidemiologic studies of idiopathic sudden hearing loss” *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, 91 (6): 653-658
- 23: Timon, C. I., & Walsh, M. A. (1989) „Sudden sensorineural hearing loss as a presentation of HIV infection” *The Journal of Laryngology & Otology*, 103 (11): 1071-1072
- 24: Karmody, C. S., & SCHUKNECHT, H. F. (1966) „Deafness in congenital syphilis” *Archives of Otolaryngology*, 83 (1): 18-27

- 25: Mills JH, Going JA (April 1982) „Review of environmental factors affecting hearing” *Environmental Health Perspectives*, 44: 119-127
- 26: Rodriguez Valiente A, Trinidad A, Garcia Berrocal JR, Gorriz C, Ramirez Camacho R (April 2014) „Review: Extended high-frequency (9–20 kHz) audiometry reference thresholds in healthy subjects” *Int J Audiol*, 53 (8): 531-545
- 27: Blazer, DG; Domnitz, S; Liverman, CT (6 September 2016) „Hearing Health Care for Adults: Priorities for Improving Access and Affordability” National Academies Press,
- 28: „Age-Related Hearing Loss” National Institute on Deafness and Other Communication Disorders. NIH., Retrieved 17 November 2014
- 29: Misrahy GA, Arnold JE, Mundie JR, Shinabarger EW, Garwood VP (1958) „Genesis of Endolymphatic Hypoxia Following Acoustic Trauma” *The Journal of the Acoustical Society of America*, 30 (12): 1082-1088
- 30: Raphael Y (2002) „Cochlear pathology, sensory cell death and regeneration” *British Medical Bulletin*, 63 (1): 25-38
- 31: Dancer A (1991) „Le traumatisme acoustique” *Médecine/Sciences*, 7 (4): 357-367
- 32: Pujol R. „Acoustic trauma” *Journey into the world of hearing*, Retrieved 12 July 2015
- 33: Pujol R, Puel JL (November 1999) „Excitotoxicity, synaptic repair, and functional recovery in the mammalian cochlea: a review of recent findings” *Annals of the New York Academy of Sciences*, 884 (1): 249-254
- 34: Brown AM, Hamann M (2014) „Computational modeling of the effects of auditory nerve dysmyelination” *Frontiers in Neuroanatomy*, 8 (73): 73
- 35: Hong O, Kerr MJ, Poling GL, Dhar S (April 2013) „Understanding and preventing noise-induced hearing loss” *Disease-A-Month*, 59 (4): 110-118
- 36: H91.2 - ICD-10
- 37: Pala-Sadza, A., & Lisowska, G (2016) „Wpływ czynników demograficznych i schorzeń ogólnoustrojowych na występowanie nagłej głuchoty” In *Annales Academiae Medicae Silesiensis*, Vol. 70
- 38: Schuknecht, H. F., Kimura, R. S., & Naufal, P. M. (1973) „The pathology of sudden deafness” *Acta oto-laryngologica*, 76 (1-6): 75-97
- 39: Miodoński A.J. (2000) „Unaczynienie w patofizjologii ucha wewnętrznego” *Terapia*, 9: 8-14
- 40: Narożny W. (2005) „Zaburzenia w mikrokrążeniu ślimaka” *Audiologia kliniczna*: 61-64
- 41: Jaffe B.F. (1967) „Sudden deafness — an otologic emergency” *Arch. Otolaryngol.*, 86: 51-60
- 42: Śliwińska-Kowalska M., Rzędzińska A. (2000) „Choroby ucha wewnętrznego o podłożu immunologicznym” *Immunologia kliniczna*: 541-556
- 43: Blair Simmons, F. (1973) „Sudden idiopathic sensori-neural hearing loss: Some observations” *The Laryngoscope*, 83.8: 1221-1227
- 44: Byl F. (1984) „Sudden hearing loss: Eight years' experience and suggested prognostic table”
- 45: Nan Laird, William R. Wilson (1983) „Predicting recovery from idiopathic sudden hearing loss” *American journal of otolaryngology*, 4.3: 161-164
- 46: Xenellis, J., et al. (2006) „Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: prognostic factors” *The Journal of Laryngology & Otology*, 120.9: 718-724
- 47: Enache R., I Sarafoleanu I. „Prognostic factors in sudden hearing loss”
- 48: Fetterman BL, Saunders JE, Luxford WM (July 1996) „Prognosis and treatment of sudden sensorineural hearing loss” *The American Journal of Otology*: 529-536

- 49: Huy, Patrice Tran Ba; Sauvaget, Elisabeth (September 2005) „Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss Is Not an Otologic Emergency” *Otology & Neurotology*: 896-902
- 50: Mattox, Douglas E., C. Alan Lyles (1989) „Idiopathic sudden sensorineural hearing loss” *The American journal of otology*, 10.3: 242-247
- 51: Ramesh Nosrati-Zarenoe, Stig Arlinger, Elisabeth Hultcrantz (2007) „Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: results drawn from the Swedish national database” *Acta Oto-Laryngologica*, 127.11: 1168-1175
- 52: Shaia, Fred T., James L. Sheehy (1976) „Sudden sensori-neural hearing impairment: A report of 1,220 cases” *The Laryngoscope*, 86.3: 389-398
- 53: Wilson, William R., Frederick M. Byl, Nan Laird (1980) „The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss: a double-blind clinical study” *Archives of otolaryngology*, 106.12: 772-776
- 54: Zadeh, Mani H., Ian S. Storper, Jaclyn B. Spitzer (2003) „Diagnosis and treatment of sudden-onset sensorineural hearing loss: a study of 51 patients” *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, 128.1: 92-98
- 55: Lionello M., Staffieri C., Breda S., Turato C., Giacomelli L., Magnavita P., de Filippis C., Staffieri A., Marioni G. „Uni- and multivariate models for investigating potential prognostic factors in idiopathic sudden sensorineural hearing loss”
- 56: Edizer D.T., Çelebi Ö., Hamit B., Baki A., Yiğit Ö. „Recovery of Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss”
- 57: Wang MM, Han YC, Chen CF, Lyu YF, Hou ZQ, Fan ZM, Wang HB „Analyses of prognostic factors relevant to acute low-tone sensorineural hearing loss”
- 58: Zadeh MH, Storper IS, Spitzer JB (2003) „Diagnosis and treatment of sudden-onset sensorineural hearing loss: a study of 51 patients” *Otolaryngol HeadNeck Surg*, 128: 92-98
- 59: Mattox, Douglas E., and F. Blair Simmons (1977) „Natural history of sudden sensorineural hearing loss” *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*, 86.4: 463-480
- 60: Bennett, Michael H., et al. (2012) „Hyperbaric oxygen for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and tinnitus” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10
- 61: Tay, H. L., Ray, N., Ohri, R., & Frootko, N. J. (1995) „Diabetes mellitus and hearing loss” *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*, 20 (2): 130-134
- 62: de España, R., Biurrún, O., Lorente, J., & Traserra, J. (1995) „Hearing and diabetes” *Orl*, 57 (6): 325-327
- 63: Friedman, S. A., Schulman, R. H., & Weiss, S. (1975) „Hearing and diabetic neuropathy” *Archives of Internal Medicine*, 135 (4): 573-576
- 64: Fukushima H, Cureoglu S, Schachern PA, Kusunoki T, Oktay MF, Fukushima N (2005) „Cochlear changes in patients with type 1 diabetes mellitus” *Otolaryngol Head Neck Surg*, 133: 100-106
- 65: de Moraes Marchiori LL, de Almeida Rego Filho E, Matsuo T (2006) „Hypertension as a factor associated with hearing loss” *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, Vol. 72 Issue 4: 533-540
- 66: Vasaghi-Gharamaleki, B., & Naser, Z. (2017) „Predicting the Risk of Hearing Impairment Following the Cervical Spine Diseases by Measuring the Cervical Range of Movements: A Pilot Study” *Basic and clinical neuroscience*, 8 (5): 413-418
- 67: Przewoźny T. „Zaburzenia słuchu w udarze mózgu” *Katedra i Klinika Chorób Uszu, Nosa, Gardła i Krtani AM w Gdańsku*
- 68: Gifford R (2013) „Cochlear implant patient assesment: evaluation of candidacy, performance and outcomes”

- 69: Gruszczyński M (2010) „Mikroekonometria. Modele i metody analizy danych indywidualnych”
- 70: Kufel T. (2011) „Ekonometria – Rozwiązywanie problemów z wykorzystaniem programu Gretl”
- 71: Mamak A, Yilmaz S., Cansiz H. (2005) „A Study of Prognostic Factors in Sudden Hearing Loss”
- 72: Chang NC, Ho KY, Kuo WR (2005) „Audiometric patterns and prognosis in sudden sensorineural hearing loss in southern Taiwan” *Otolaryngol HeadNeck Surg*, 133: 916-922
- 73: Mamak A, Yilmaz S, Cansiz H, Inci E, Güçlü E, Dereköylü L. (2005) „A study of prognostic factors in sudden hearing loss” *Ear Nose Throat*, 84: 641-644
- 74: Cvorović L, Deric D, Probst R, Hegemann S (2008) „Prognostic model for predicting hearing recovery in idiopathic sudden sensorineural hearing loss” *Otol Neurotol*, 29: 464-469
- 75: A CEYLAN,FC, ELENK,YKKEMALOG~ LU,YABAYAZIT,NGO` KSU,SO` ZBI`LEN „Impact of prognostic factors on recovery from sudden hearing loss”
- 76: Chang, Ning-Chia, Kuen-Yao Ho, and Wen-Rei Kuo (2005) „Audiometric patterns and prognosis in sudden sensorineural hearing loss in southern Taiwan” *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 133.6: 916-922
- 77: Jorgensen MB. „Sudden Loss of inner ear function in the course of long-standing diabetes mellitus” *Acta Otolaryngol*, 51 (1959): 579-584
- 78: Weng SF „Clinical features of sudden sensorineural hearing loss in diabetic patients” *The Laryngoscope*, 115.9 (2005): 1676-1680
- 79: Fukui M. et al. „Idiopathic sudden hearing loss in patients with type 2 diabetes” *Diabetes research and clinical practice*, 63.3 (2004): 205-211
- 80: Nagaoka J., Ferreira dos Anjos M., Takeo Takata T., Moukbel Chaim R., Barros F., de Oliveira Penido N. „Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: evolution in the presence of hypertension, diabetes mellitus and dyslipidemias”
- 81: Kim E. et al. „Vertebrobasilar occlusion presenting as sudden isolated bilateral sensorineural hearing loss: case report” 15.3 (2013): 225-228
- 82: Sauvaget E, Kici S, Petelle B, Kania R, Chabriat H, Herma P, et al. (February 2004) „Vertebrobasilar occlusive disorders presenting as sudden sensorineural hearing loss” *Laryngoscope*, 114 (2): 327-332
- 83: Huang MH, Huang CC, Ryu SJ, Chu NS (January 1993) „Sudden bilateral hearing impairment in vertebrobasilar occlusive disease” *Stroke*, 24 (1): 132-137
- 84: Cinamon U., Bendet E., Kronenberg J. (2001) „Steroids, carbogen or placebo for sudden hearing loss: a prospective double-blind study” *Eur Arch Otorhinolaryngol*
- 85: Wilson WR, Byl FM, Laird N (1980) „The Efficacy of Steroids in the Treatment of Idiopathic Sudden Hearing Loss: A Double-blind Clinical Study” *Arch Otolaryngol*, 106 (12): 772-776
- 86: Fuse T, Aoyagi M, Funakubo T, Sakakibara A, Yoshida S (2002) „Short-Term Outcome and Prognosis of Acute Low-Tone Sensorineural Hearing Loss by Administration of Steroid” *ORL*, 64: 6-10
- 87: Houston DK, Johnson MA, Nozza RJ, Gunter EW, Shea KJ, Cutler GM, Edmonds JT (March 1999) „Age-related hearing loss, vitamin B-12, and folate in elderly women” *The American Journal of Clinical Nutrition*, 69, 3: 564-571
- 88: Agarwal L, Pothier DD (2009) „Vasodilators and vasoactive substances for idiopathic sudden sensorineural hearing loss” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4

- 89: Probst R., Tschopp K., Ludin E., Kellerhals B., Podvinec M., Pfaltz CR. „A randomized, double-blind, placebo-controlled study of dextran/pentoxifylline medication in acute acoustic trauma and sudden hearing loss”
- 90: Kronenberg JA., Imagor M., Bendet E., Kushnir D. „Vasoactive therapy versus placebo in the treatment of sudden hearing loss: a double-blind clinical study”
- 91: Koochakzadeh S, Gupta A, Nguyen SA., McRackan TR., Kil J., Bhenswala PN., Lambert PR. (2020) „Hearing Outcomes of Treatment for Acute Noise-induced Hearing Loss: A Systematic Review and Meta-analysis” *Otology & Neurotology*, 41, 8: 971-981

Załączniki

1. Zgoda Komisji Bioetycznej
2. Wykaz stosowanych skrótów

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im L. Rydygiera w Bydgoszczy
KOMISJA BIOETYCZNA

Ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel.(052) 585-35-63, fax.(052) 585-38-11

KB 801/2019

Bydgoszcz, 19.11.2019 r.

Działając na podstawie art.29 Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 roku o zawodzie lekarza (Dz.U. z 1997 r. Nr 28 poz. 152 (wraz z późniejszymi zmianami), zarządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz.U.Nr 47 poz.480) oraz Zarządzeniem Nr 21 Rektora UMK z dnia 4 marca 2009 r. z późn. zm. w sprawie powołania oraz zasad działania Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy Collegium Medicum im Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy oraz zgodnie z zasadami zawartymi w ICH – GCP

Komisja Bioetyczna przy UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

(skład podano w załączeniu), na posiedzeniu w dniu **19.11.2019 r.** przeanalizowała wniosek, który złożył kierownik badania:

lek. Rafał Wierziński
Oddział Otolaryngologii
Szpital Specjalistyczny im. Stanisława Staszica
ul. Rydygiera 1, 64-920 Piła

z zespołem w składzie

- **prof. dr hab. n. med. Henryk Kaźmierczak, lek. Rafał Wierziński,**

w sprawie badania:

„Wieloczynnikowa analiza wyników farmakoterapii niedosłuchu odbiorczego.”

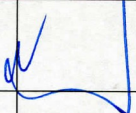
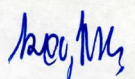
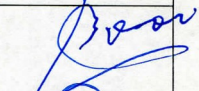
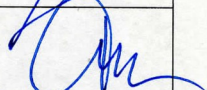
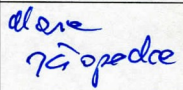
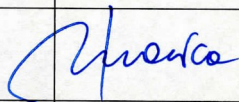

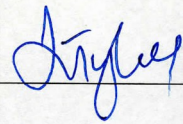
Po zapoznaniu się ze złożonym wnioskiem i w wyniku przeprowadzonej dyskusji oraz głosowania Komisja podjęła

Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu wniosku

w sprawie przeprowadzenia badań, w zakresie określonym we wniosku pod warunkiem:

- w odniesieniu do części retrospektywnej badania:
 - posiadania zgody osób badanych na przetwarzanie danych osobowych w celach naukowych, a w przypadku braku takiej zgody, analizowania jedynie danych zanonimizowanych, pozbawionych danych personalnych (zgodnie z RODO).
 - Zgoda obejmuje tylko dane z dokumentacji pacjentów z okresu od 01.01.2014r. do 19.11.2019 r.
- w odniesieniu do części prospektywnej badania:
 - poinformowania uczestników badania o celu oraz zakresie badań i uzyskania od nich (rodziców/opiekunów prawnych) osobnej, pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu, zgodnie z obowiązującymi przepisami, datowanej najpóźniej na moment rozpoczęcia badania a nie wcześniej niż data uzyskania z Komisji Bioetycznej zgody na takie badanie;
 - zachowania tajemnicy wszystkich danych, w tym danych osobowych pacjentów, umożliwiających ich identyfikację w ewentualnych publikacjach;
 - sugerujemy uzyskanie podpisu uczestnika badania pod informacją o badaniu, lub sporządzenie formularza informacji i świadomej zgody na udział w badaniu na jednej kartce.

Lista obecności
na posiedzeniu Komisji Bioetycznej
w dniu 19.11.2019 r.

Lp.	Imię i nazwisko	Funkcja/ Specjalizacja	Podpis
1.	Prof. dr hab. med. Karol Śliwka	Przewodniczący <i>medycyna sądowa</i>	
2.	Mgr prawa Joanna Połetek-Żygas	Z – ca przewodniczącego <i>prawniczka</i>	
3.	Prof. dr hab. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska	<i>pediatra, alergologia i gastroenterologia dziecięca</i>	
4.	Prof. dr hab. med. Anna Balcar-Boroń	<i>pediatria, nefrologia</i>	
5.	Prof. dr hab. med. Marek Grabiec	<i>położnictwo, ginekologia onkologiczna</i>	
6.	Prof. dr hab. med. Zbigniew Włodarczyk	<i>chirurgia ogólna, transplantologia kliniczna</i>	
7.	Dr hab. n. med. Katarzyna Pawlak-Osińska, prof. UMK	<i>organizacja ochrony zdrowia, otolaryngologia</i>	
8.	Dr hab. n. med. Maria Kłopotcka	<i>choroby wewnętrzne, gastroenterologia</i>	
9.	Ks. dr hab. Wojciech Szukalski, prof. UAM	<i>duchowny</i>	
10.	Dr n. med. Radosława Staszak-Kowalska	<i>pediatria, choroby płuc</i>	
11.	Mgr prawa Patrycja Brzezicka	<i>prawniczka</i>	
12.	Mgr farm. Aleksandra Adamczyk	<i>farmaceutka</i>	
13.	Mgr Lidia Iwińska-Tarczykowska	<i>pielęgniarska</i>	

Wykaz stosowanych skrótów

- a.* - Audiometria
- VBI* - niewydolność kręgowo-podstawna
- SDT* - próg wykrywania mowy
- SRT* - próg rozróżniania mowy