

magazyn OTORYNO- LARYNGOLOGICZNY

KWARTALNIK ● PAŹDZIERNIK – GRUDZIEŃ 2014 ● TOM XIII ● ZESZYT 4

syllabus rynologiczny – dodatek

No **52**

- HISTORIA KLINIKI OTOLARYNGOLOGII
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Zabrzu
dr hab. med. Wojciech Ścierański
- UKŁAD OLIWKOWO-ŚLIMAKOWY PRZYŚRODKOWY
dr hab. med. Grażyna Lisowska
- TRACHEOTOMIA CHIRURGICZNA I PRZEZSKÓRNA
– czy możliwe jest porównywanie obu technik?
prof. dr hab. med. Maciej Misiołek
dr med. Paweł Sowa
mgr Michał Szlęzak
- ROLA ENDOPEPTYDAZ CYSTEINOWYCH W PATOGENEZIE
RAKA GŁOWY I SZYI
lek. Łukasz Pilarz
prof. dr hab. med. Eugeniusz Czecior



prof. dr hab. med. Grzegorz Namysłowski

W NUMERZE

TWORZYLI POLSKĄ LARYNGOLOGIE

prof. dr hab. med. Kazimierz Szymczyk..... 129
dr med. Stanisław Zabłocki

HISTORIA KLINIKI OTOLARYNGOLOGII

Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Zabrze.....133
dr hab. med. Wojciech Ścierański

UKŁAD OLIWKOWO-ŚLIMAKOWY PRZYŚRODKOWY

..... 139
dr hab. med. Grażyna Lisowska

TRACHEOTOMIA CHIRURGICZNA I PRZEZSKÓRNA

– czy możliwe jest porównywanie obu technik?157
prof. dr hab. med. Maciej Misiołek
dr med. Paweł Sowa
mgr Michał Szlęzak

ROLA ENDOPEPTYDAZ CYSTEINOWYCH

W PATOGENEZIE RAKA GŁOWY I SZYI 161
lek. Łukasz Pilarz
prof. dr hab. med. Eugeniusz Czecior

syllabus rymologiczny – dodatek

Komitet redakcyjny:

redaktor naczelny – prof. dr hab. med. Antoni Krzeski
sekretarz redakcji – dr med. Marcin Straburzyński
redaktor – mgr Dorota Polewicz

Patronat naukowy:

Klinika Otolaryngologii
Wydział Lekarsko-Dentystyczny Warszawski Uniwersytet Medyczny

Rada naukowa:

przewodniczący:

– prof. dr hab. med. Antoni Krzeski

członkowie:

- prof. dr hab. med. Wojciech Golusiński
- prof. dr hab. med. Elżbieta Hassmann-Poznańska
- prof. dr hab. med. Maciej Misiołek
- prof. dr hab. med. Jacek Składzień
- prof. dr hab. med. Bożena Tarchalska

Opracowanie graficzne: M-art, Jolanta Merc

© Wydawca: RYNOLOGIA POLSKA ul. Hoża 37 lok. 5, 00-681 Warszawa
STOWARZYSZENIE

Wszelkie prawa zastrzeżone. Kopiowanie w części lub w całości bez uzyskania zezwolenia wydawcy jest zabronione. Wydawca nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam, ogłoszeń i materiałów sponsorowanych zamieszczonych w Magazynie Otolaryngologicznym. Magazyn Otolaryngologiczny przeznaczony jest wyłącznie dla lekarzy, którzy posiadają uprawnienia do wystawiania recept.

W związku z publikowaniem czasopisma w wersji papierowej i elektronicznej informujemy, że wersją pierwotną jest wersja papierowa.

Drogie Koleżanki, Szanowni Koledzy,

niniejszy zeszyt Magazynu Otolaryngologicznego jest dedykowany prof. dr. med. Grzegorzowi Namysłowskiemu, który 1 stycznia 2015 r. kończy pełnienie funkcji kierownika Kliniki Otolaryngologii w Zabrze. Jest to Jego świadoma decyzja, mimo że nie osiągnął jeszcze wieku emerytalnego i cieszy się całkiem dobrym zdrowiem. Profesor Namysłowski jest osobą niezwykle mi zycziwą, ale nie to jest powodem dedykowania Mu tego zeszytu. W świecie medycznym w historii kierowników klinik bardzo rzadko się zdarza, aby ktoś samodzielnie podjął decyzję o rezygnacji z tej funkcji przed ustawowym czasem. Wiem, że wśród znanych mi osób podobnie postąpił mój nauczyciel – prof. Grzegorz Janczewski.

Trudno jest stwierdzić, czy łączy mnie przyjaźń z prof. Namysłowskim. Nasze spotkania są raczej rzadkie, powiedziałbym okazjonalne, ale zawsze bardzo zycziwe. Niezwykle cenię sobie kulturę osobistą profesora Namysłowskiego, ujmujący sposób bycia i promieniującą od Niego dobroć.

W ciągu 23 lat pełnienia funkcji kierownika zespołu Kliniki 2 osoby spośród jego asystentów uzyskały tytuł profesora, 2 stopień doktora habilitowanego, 30 osób tytuł doktora nauk medycznych oraz 50 osób tytuł specjalisty – czy można oczekiwać więcej?

*Bardzo serdecznie
pozdrawiam Cię Grzegorzu*

Antoni Krzeski
prof. Antoni Krzeski

Warszawa, listopad 2014 r.

*Panu prof. Grzegorzowi Namysłowskiemu
oraz wszystkim Czytelnikom Magazynu
składamy najserdeczniejsze życzenia Świąteczne
oraz wszelkiej pomyślności w Nowym Roku*
Redakcja

TWORZYLI POLSKĄ LARYNGOLOGIE

KAZIMIERZ SZYMCZYK (1922–1993)

Urodził się w Grodźcu, w pow. będzińskim. Syn Piotra, właściciela niewielkiego gospodarstwa rolnego i robotnika kopalni, oraz Marii z domu Grabar. Szkołę powszechną ukończył w Łągiszy i w 1936 r. rozpoczął naukę w Państwowym Gimnazjum i Liceum im. Bolesława Prusa w Sosnowcu. Jako gimnazjalista należał do Związku Harcerstwa Polskiego i zorganizował drużynę harcerską w miejscu zamieszkania w Łągiszy. Podczas okupacji niemieckiej pracował najpierw jako robotnik, a później jako pomoc biurowa w Urzędzie Gminnym w Łągiszy oraz aktywnie działał w ruchu oporu, początkowo w Szarych Szeregach, a następnie w Armii Krajowej (ps. „Ordon”). Po zakończeniu II wojny światowej ukończył naukę w Państwowym Gimnazjum i Liceum im. B. Prusa w Sosnowcu i w czerwcu 1946 r. uzyskał świadectwo dojrzałości. W latach 1946–1951 odbył studia na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu we Wrocławiu (od 1950 r. Wydział Lekarski Akademii Medycznej). Od trzeciego roku studiów (1948 r.) pracował w charakterze młodszego asystenta w Zakładzie Anatomii Prawidłowej, a w latach 1950–1951 – w Klinice Otolaryngologii AM we Wrocławiu. Dyplom lekarza uzyskał 26 VI 1951 r. We wrześniu 1952 r. objął stanowisko asystenta w nowo otwartej Klinice Otolaryngologii Śląskiej AM w Zabrze, kierowanej przez prof. Tadeusza Ceypka. Specjalizację I stopnia w dziedzinie otolaryngologii uzyskał w 1953 r. i II stopnia – w 1955 r. Poza Kliniką pracował w Przyklinicznej Konsultacyjnej Przychodni Otolaryngologicznej w Zabrze i był konsultantem w Szpitalu Chorób Płucnych w Pilichowicach. W 1959 r. przebywał przez pewien czas w Klinice Otolaryngologii AM w Gdańsku, kierowanej przez prof. Jarosława Iwaszkiewicza, a w latach 1960–1961 szkolił się w dziedzinie mikrochirurgii ucha u prof. Jana Miodońskiego w Klinice Otolaryngologii AM w Krakowie. Stopień doktora medycyny uzyskał 26 VI 1960 r.



na Wydziale Lekarskim SAM na podstawie pracy pt. „Obrazy błon bębenkowych spotykane przy urazach słuchowych” (promotor prof. T. Ceypek). W latach 1959–1961 był członkiem Senatu Śląskiej AM jako przedstawiciel pomocniczych pracowników nauki. W 1966 r. wyjechał na miesiąc do klinik otolaryngologicznych prof. Jacobiego w Halle i prof. K. Schrödera w Erfurcie, gdzie zapoznał się z nowoczesnymi operacjami poprawiającymi słuch. Złożył też wizyty w klinikach otolaryngologicznych w Bernie, Budapeszcie, Kopenhadze, Pradze, Wiedniu i Zurychu.

Stopień doktora habilitowanego uzyskał, jako drugi w Klinice, 28 VI 1967 r., na podstawie oceny ogólnego dorobku naukowego i rozprawy pt. „Mowa szeptem jako metoda badania słuchu”, a 15 VI 1968 r. mianowany został docentem etatowym przy Katedrze i Klinice Chorób Uszu, Nosa i Gardła Śląskiej AM. Stanowisko kierownika II Katedry i Kliniki Otolaryngologii SAM w Zabrze objął 16 X 1976 r. i prowadził ją przez 15

lat. Tytuł profesora nadzwyczajnego, nadany przez rektora SAM, otrzymał 1 XII 1990 r., a 30 IV 1992 r. przeszedł na emeryturę.

Uznany za specjalistę wysokiej klasy, wytrawnego chirurga i świetnego endoskopistę. Był promotorem 4 doktoratów, recenzentem 7 prac doktorskich i 1 rozprawy habilitacyjnej, opiekunem 9 specjalizacji I i II stopnia. W latach 1966–1969 pełnił funkcję sekretarza specjalisty wojewódzkiego ds. otolaryngologii prof. T. Ceyпка dla województw katowickiego i opolskiego, a w latach 1979–1981 był specjalistą wojewódzkim ds. otolaryngologii dla województwa częstochowskiego. Członek krajowego zespołu specjalistycznego ds. otolaryngologii.

Opublikował 33 prace naukowe (7 indywidualnych i 26 zespołowych), których tematami były problemy zawodowych uszkodzeń słuchu w przemyśle ciężkim Górnego Śląska, akustyka lekarska i postępowanie w nowotworach krtani.

Był członkiem Polskiego Tow. Otorynolaryngologicznego, w latach 1968–1971 sekretarzem Zarządu Głównego Tow., członkiem Komisji Rewizyjnej, a w latach 1974–1984 przewodniczącym Oddziału Śląskiego PTOL, członkiem komitetu organizacyjnego (sekretarzem) XXVII

Zjazdu Otolaryngologów Polskich w Katowicach 7–9 VI 1968 r., członkiem Polskiego Towarzystwa Akustycznego i ZBoWiD. Czynnie uczestniczył w zjazdach Polskiego Tow. Otorynolaryngologicznego, w seminariach z akustyki Polskiego Tow. Akustycznego, w konferencjach nt. walki z hałasem, w polsko-czechosłowackich konferencjach nt. nowoczesnych osiągnięć w otolaryngologii. Brał udział w Międzynarodowym Kongresie Laryngologów w Pradze w 1965 r. i w Lipsku w 1966 r.

Odznaczony został Krzyżem Armii Krajowej (Londyn 1980), Krzyżem Kawalerskim Orderu Odrodzenia Polski, Złotym Krzyżem Zasługi, Medalem Wojska (Londyn 1984), medalem Zwycięstwa i Wolności 1945, medalem za Udział w Wojnie Obronnej 1939 i odznaką Za Wzorową Pracę w Służbie Zdrowia. Był człowiekiem bardzo skromnym i o jednoznacznej nonkonformistycznej postawie wobec komunistycznego reżimu.

Zmarł w Zabrze, przeżywszy 71 lat. i tam został pochowany. Żonaty był z Bogumiłą Skrzypczak od 1950 r. Miał córkę Teresę, lekarza pediatrę. ●

dr med. Stanisław Zabłocki

HISTORIA KLINIKI LARYNGOLOGII Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

dr hab. med. Wojciech Ścierski

Klinika Laryngologii w Zabrze została powołana do życia 2 listopada 1950 r. jako Katedra Chorób Uszu, Nosa, Gardła i Krtani Śląskiej Akademii Medycznej. Od 1 stycznia 1951 r. z dwudziestołóżkowego Oddziału Laryngologicznego, mieszczącego się w Państwowym Szpitalu Klinicznym w Zabrze, utworzono Klinikę Otolaryngologiczną. W tym samym roku powołano działającą przy Klinice Otolaryngologicznej Poradnię Konsultacyjną dla województwa katowickiego i opolskiego. Pierwszym kierownikiem Katedry został prof. dr hab. Tadeusz Ceypek. W marcu 1952 r. Klinika została przeniesiona do przebudowanych w tym celu pomieszczeń Państwowego Szpitala Klinicznego nr 2 w Zabrze. Oddział powiększono do 60 łóżek, urządzono odpowiednio



Prof. dr hab. med. Grzegorz Namysłowski

Katedra i Oddział Kliniczny Otorinolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Namysłowski
ul. Skłodowskiej-Curie 10, 41-800 Zabrze

wyposażoną salę operacyjną. W tym samym roku uruchomiono działające przy Klinice pracownie: analityczną i rentgenologiczną, a w 1953 r. pierwszą na Śląsku pracownię audiometryczną. W październiku 1957 r. powiększono Klinikę o dwudziestołóżkowy Oddział Otolaryngologii Dziecięcej, przy którym trzy lata później zorganizowano pracownię foniatryczno-logopedyczną i audiologii dziecięcej. Na bazie tej pracowni powstała w 1968 r. Wojewódzka Poradnia Foniatryczna, której kierownikami byli pracownicy Kliniki (dr Dwornicka, dr Jasińska). W dniu 1 czerwca 1968 r. Klinika Otolaryngologii została przeniesiona do zespołu budynków Państwowego Szpitala Klinicznego im. A. Mielęckiego w Katowicach. Od 1974 r. kierownikiem Kliniki został prof. dr hab. Wacław Kuśnierczyk.

Po przeniesieniu Katedry i Kliniki Laryngologii do Katowic w zabrzańskim PSK nr 2 pozostał Oddział Laryngologiczny. Po 8 latach na jego bazie utworzono II Klinikę Laryngologii. Kierownikiem nowo utworzonej jednostki został wówczas doc. dr hab. med. Kazimierz Szymczyk (patrz s.129). W 1992 r., po przejściu prof. Szymczyka na emeryturę, stanowisko kierownika II Kliniki Laryngologii w Zabrze powierzono dr. hab. med. Grzegorzowi Namysłowskiemu, który pełni tę funkcję do dzisiaj. W latach osiemdziesiątych, w związku z przywróceniem struktury katedralnej, jednostkę przemianowano na II Katedrę i Klinikę Laryngologii. W 2003 r. zmieniono nazwę na Katedrę i Klinikę Laryngologii, następnie Katedrę i Oddział Kliniczny, a od 2014 r. na Katedrę i Oddział Kliniczny Otorinolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej.

W 1992 r., gdy stanowisko kierownika obejmował prof. G. Namysłowski, w Klinice było zatrudnionych 9 lekarzy. Aktualnie pracuje w niej 11 lekarzy: 3 profesorów (Grzegorz Namysłowski, Maciej Misiołek, Eugeniusz Czecior), 2 doktorów habilitowanych (Grażyna Lisowska, Wojciech Ścierski), 1 adiunkt (Katarzyna Mrówka-Kata), 1 wykładowca (Bogusława Orecka) i 4 asystentów zatrudnionych na etacie szpitalnym (Ewa Nowińska, Natalia Urbaniec, Izabela Kawecka, Paweł Sowa). Wszyscy lekarze są specjalistami otorinolaryngologii.

Niektórzy z byłych i obecnych pracowników Kliniki pełnili odpowiedzialne funkcje w instytucjach i organizacjach medycznych: prof. G. Namysłowski w latach 1993–2013 był konsultantem wojewódzkim ds. otorynolaryngologii dla obszaru województwa śląskiego, a w okresie od 1999 do 2003 r. pełnił funkcję konsultanta regionalnego. Od 2014 r. konsultantem wojewódzkim jest dr hab. W. Ścierański. Prof. M. Misiołek w latach 2007–2012 pełnił funkcję prodziekana Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrzu SUM w Katowicach, a od 2012 r. jest dziekanem tegoż Wydziału. Funkcję przewodniczącego Oddziału Śląsko-Opolskiego PTORL sprawowali w kolejnych latach: prof. M. Misiołek (2004–2008) i dr hab. W. Ścierański (2009–2010). Prof. M. Misiołek był członkiem Zarządu Głównego PTORL (2004–2010), a od 2012 do 2016 jest członkiem Scientific Council European Laryngological Society. Pracownicy Kliniki są również członkami komitetów redakcyjnych różnych czasopism medycznych (G. Namysłowski: „Otolaryngologia Polska”, M. Misiołek: „Magazyn Otolaryngologiczny”, „Przegląd Otolaryngologiczny”).

Klinika posiada 40 łóżek, blok operacyjny, salę intensywnego nadzoru pooperacyjnego, pracownię: audiologiczną, foniatryczną. Od chwili powstania prowadzi działalność dydaktyczno-wychowawczą, naukowo-badawczą i leczniczo-usługową.

Wielu jej pracowników uzyskało stopnie i tytuły naukowe: tytuł profesora 3 osoby (G. Namysłowski 1997, M. Misiołek 2009, E. Czecior 2014), stopień doktora habilitowanego 4 osoby (M. Misiołek 2003, E. Czecior 2006, G. Lisowska 2007, W. Ścierański 2008). Stanowisko prof. zwyczajnego piastują 2 osoby (G. Namysłowski 2001, M. Misiołek 2012). W okresie od 1992 do 2014 r. 49 osób uzyskało tytuł doktora nauk medycznych, a 6 ma otwarte przewody doktorskie. Habilitację w Klinice uzyskały następujące osoby:

2003 r. Maciej Misiołek – „Wpływ arytenoidektomii laserowej na wybrane wskaźniki wentylacji płuc oraz oddychania badane podczas snu u chorych z obustronnym porażeniem strun głosowych”;

2006 r. Eugeniusz Czecior – „Wiązanie cystatyny przez komórki raka krtani i jej wykorzystanie w diagnostyce raka płaskonabłonkowego”;

2007 r. Grażyna Lisowska – „Zastosowanie emisji otoakustycznej do oceny czynności układu oliwkowo-ślimakowego przyśrodkowego”;

2008 r. Wojciech Ścierański – „Rekonstrukcja ubytków tchawicy kompozytowym materiałem węglowym”.

Pracownicy Kliniki odbyli wiele szkoleń stażo-

wych w renomowanych ośrodkach medycznych w Polsce i poza granicami naszego kraju: 1993–1994 Recklinghausen (Niemcy) – G. Namysłowski, E. Czecior; 1995 Gummersbach (Niemcy) – G. Namysłowski, E. Czecior; 1992–1995 Sønderborg (Dania) – G. Namysłowski, E. Czecior, M. Misiołek, P. Kubik; 1996 Berlin (Niemcy) – G. Namysłowski, E. Czecior, M. Misiołek; 1998 Instytut Portmana w Bordeaux (Francja) – G. Namysłowski, E. Czecior, M. Misiołek; 1998 Saint Claud Hospital Paryż (Francja) – G. Namysłowski, W. Ścierański; 1999–2001 (trzykrotnie) Bazylea (Szwajcaria) – G. Lisowska; Stypendium Fulbrighta (USA) – K. Morawski; 2000 Kurs Chirurgii Kości Skroniowej i Guzów Kąta Mostowo-Mózdkowego w Hause Ear Institut Los Angeles (USA) – G. Namysłowski, W. Ścierański; 2001 Fulda (Niemcy) – E. Czecior, M. Misiołek, J. Iwko; 2006 Budapeszt (Węgry) – M. Misiołek; 2010 Berno (Szwajcaria) – M. Misiołek, E. Czecior; 2013 Kurs Chirurgii Ucha Środkowego w Gruppo Otologica Italiana Neuro-Otologica Piacenza (Włochy) – E. Czecior, W. Ścierański; 2006, 2008, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014 (Belgia, Niemcy) kursy i warsztaty chirurgii endoskopowej zatok i podstawy czaszki – E. Czecior, G. Lisowska.

Wielokrotnie na zaproszenie zagranicznych uniwersytetów pracownicy Kliniki uczestniczyli w konferencjach i sympozjach, prezentując swoje wykłady i prace (Szwajcaria, USA – G. Lisowska, Niemcy – M. Misiołek).

Zainteresowania naukowo-badawcze Kliniki obejmują następujące zagadnienia:

- analiza efektów leczenia oraz wprowadzanie nowych technik otochirurgicznych,
- rozwój technik operacyjnych w onkologii laryngologicznej,
- doskonalenie technik operacyjnych,
- obiektywne badania czynności ucha wewnętrznego w wielu jednostkach chorobowych oraz w aspektach naukowo-poznawczych,
- nowatorskie badania nad układem oliwkowo-ślimakowym przyśrodkowym,
- zastosowanie nowej terapii ucha wewnętrznego w leczeniu ostrych szumów usznych oraz nagłych głuchot,
- obiektywna ocena zwężeń górnych dróg oddechowych (współpraca z Kliniką Chorób Płuc i Gruźlicy w Zabrzu SUM w Katowicach, Kliniką Chorób Wewnętrznych SUM w Katowicach oraz Instytutem Inżynierii Chemicznej PAN w Gliwicach),
- badania udziału pierwiastków śladowych w nowotworach złośliwych krtani (współpraca z Zakładem Biochemii w Zabrzu SUM w Katowicach),
- badania wpływu grzybic na alergię górnych

- dróg oddechowych (współpraca z Kliniką Alergologii w Zabrze SUM w Katowicach),
- wdrożenie nowoczesnych technik operacyjnych w porażeniach fałdów głosowych (np. laterofiksacja, arytenoidektomia),
 - operacje rekonstrukcyjne w zwężeniach podgłośni (współpraca z Kliniką Chirurgii Klatki Piersiowej w Zabrze SUM w Katowicach),
 - badania diagnostyczne zwężeń górnych dróg oddechowych: opracowanie schematu diagnostycznego i monitorującego chorych: badania wentylacyjne, model aerodynamiczny (numeryczna dynamika płynów),
 - rekonstrukcja ubytków tchawicy materiałami syntetycznymi (współpraca z Katedrą Biomateriałów AGH w Krakowie),
 - badania biochemiczne oraz zastosowanie endopeptydazy cysteinowej w diagnostyce i obrazowaniu raka krtani (współpraca z Instytutem Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Hirszfelda we Wrocławiu),
 - badania diagnostyczne i leczenie operacyjne zespołu obturacyjnych bezdechów sennych,
 - terapia i diagnostyka fotodynamiczna w stanach przedrakowych i nowotworach głowy i szyi (współpraca z Kliniką Chorób Wewnętrznych Medycyny Fizykalnej i Angiologii w Bytomiu SUM w Katowicach),
 - badania markerów nowotworowych głowy i szyi.

Dorobek naukowy pracowników Kliniki obejmuje ponad 870 publikacji w recenzowanych czasopismach krajowych oraz zagranicznych, 18 patentów, projektów wynalazczych i wzorów użytkowych. Sumaryczny Impact Factor za publikacje z listy filadelfijskiej wynosi ponad 90, a punktacja MNiS 3360. Klinika uczestniczyła w wielu zagranicznych i krajowych konferencjach oraz zjazdach naukowych, na których wygłoszono 380 referatów (227 polskich i 153 zagranicznych).

Do najważniejszych publikacji należą:

- Photodynamic therapy of premalignant lesions and local recurrence of laryngeal and hypopharyngeal cancers. A. Sieroń, G. Namysłowski, M. Misiółek, M. Adamek, A. Kawczyk-Krupka. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2001, 258, 7, 349–352.
- Comparison of the efficacy and tolerability of Amoxicillin/Clavulanic Acid 875 mg b.i.d. with Cefuroxime 500 mg b.i.d. in the treatment of chronic and acute exacerbation of chronic sinusitis in adults. G. Namysłowski, M. Misiółek, E. Czecior, E. Malafiej, B. Orecka, P. Namysłowski, H. Misiółek. *J. Chemotherapy* 2002, 14, 5, 508-517;

- Influence of contralateral stimulation by two-tone complexes, narrow-band and broad-band noise signals on the 2f1–f2 distortion product otoacoustic emission levels in humans. G. Lisowska, J. Smurzyński, K. Morawski, G. Namysłowski, R. Probst. *Acta Oto-laryngol.* 2002, 122, 6, 613-619;

- Role of mannitol in reducing postischemic changes in distortion-product otoacoustic emissions (DPOAEs): a rabbit model. K. Morawski, F.F. Telischi, F. Merchant, L.W. Abiy, G. Lisowska, G. Namysłowski. *Laryngoscope* 2003, 113, 9, 1615-1622;

- The influence of laser arytenoidectomy on ventilation parameters in patients with bilateral vocal cord paralysis. M. Misiółek, G. Namysłowski, K. Warmuziński, J. Karpe, R. Rauer, H. Misiółek. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2003, 260, 7, 381-385;

- Surgical strategies in the removal of malignant tumors and benign of the anterior skull base. S. Hendryk, E. Czecior, M. Misiółek, G. Namysłowski, R. Mrówka. *Neurosurg. Rev.* 2004, 27, 3, 205-213;

- The nasal airway evaluation in morbid obesity. G. Namysłowski, K. Mrówka-Kata, W. Ścierański, M. Wyleżoł, M. Pardela. *J. Physiol. Pharmacol.* 2005, 56, 6, 67-75;

- Sleep study in patients with overweight and obesity. G. Namysłowski, W. Ścierański, K. Mrówka-Kata, I. Kawecka, D. Kawecki, E. Czecior. *J. Physiol. Pharmacol.* 2005, 56, 6, 59-65;

- Long-term results in patients after combined laser total arytenoidectomy with posterior cordectomy for bilateral vocal cord paralysis. M. Misiółek, D. Ziora, G. Namysłowski, H. Misiółek, J. Kucia, W. Ścierański, J. Kozielski, K. Warmuziński. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2007, 264, 8, 895-900;

- Exhaled nitric oxide in patients with early glottic cancer. E. Czecior, A. Grzanka, J. Kasperski, M. Misiółek, A. Kasperska-Zajęc. *Eur. J. Cancer* 2011, 20, 5, 426-428;

- Influence of aging on medial olivocochlear system function. G. Lisowska, G. Namysłowski, B. Orecka, M. Misiółek. *Clin. Interv. Aging* 2014, 9, 901-914;

Klinika prowadzi zajęcia dydaktyczne z przedmiotu laryngologia ze studentami SUM w Katowicach kierunków: lekarskiego (VI rok), lekarsko-dentystycznego (IV rok) i ratownictwa medycznego (II rok). Posiada akredytację do szkolenia podyplomowego lekarzy przed egzaminem specjalizacyjnym z otorynolaryngologii. Prowadzi również kursy kierunkowe dla lekarzy rodzinnych, alergologów, pediatrów, chirurgów szczękowych i stomatologów. Organizuje kursy



Zespół lekarski Kliniki Otolaryngologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Zabrze (sierpień 2014).

doskonalące z zakresu onkologii laryngologicznej, audiologii oraz zaburzeń oddychania podczas snu. W okresie od 1992 do 2014 r. ponad 50 lekarzy szkolących się w Klinice zdało egzamin specjalizacyjny z otolaryngologii, jedna osoba uzyskała specjalizację z laryngologii dziecięcej i jedna z foniatrii.

Działalność lecznicza Kliniki obejmuje większość zabiegów operacyjnych wykonywanych w obrębie głowy i szyi.

Profesor Grzegorz Namysłowski pełni funkcję kierownika Kliniki od 1992 r. Pod opieką prof. Namysłowskiego powstały 4 rozprawy habilitacyjne, 2 osoby uzyskały tytuł profesora, a 30 uzyskało stopień doktora nauk medycznych. Prof. Namysłowski był recenzentem 15 wniosków badawczych KBN.

W kierowanej przez siebie placówce wprowadził nowoczesne metody lecznicze w zakresie mikrochirurgii ucha środkowego, chirurgii endo-

skopowej jamy nosa i zatok, chirurgii jamy ustnej, chirurgii laserowej, funkcjonalnych częściowych operacji w nowotworach krtani.

Dorobek naukowy prof. Namysłowskiego obejmuje 723 publikacje naukowe zamieszczone w recenzowanych czasopismach krajowych (357) oraz zagranicznych (46). W wymienionym dorobku jest 18 patentów, projektów wynalazczych i wzorów użytkowych oraz 302 doniesienia zjazdowe krajowe i zagraniczne. Sumaryczny Impact Factor za publikacje zagraniczne z listy filadelfijskiej wynosi 48,092. Sumaryczna punktacja według MNiS dla całego dorobku wynosi 2866; 89 prac profesora było cytowanych 405 razy. Indeks Hirsha wynosi 8. Prof. Namysłowski był dwukrotnie nagrodzony Nagrodą Ministra Zdrowia oraz dziewięciokrotnie Nagrodą Rektora SUM. Jest Członkiem Honorowym PTORL od 2012 r. ●

UKŁAD OLIWKOWO-ŚLIMAKOWY PRZYŚRODKOWY

dr hab. med. Grażyna Lisowska

MEDIAL OLIVOCOCHLEAR SYSTEM

Recent knowledge about anatomy and physiology of the medial olivocochlear system are presented. Optimal contralateral acoustic stimulation parameters and different methods of data analysis improving sensitivity and precision of the evaluation of the medial olivocochlear efferent effect are shown. Also literature overview and own experiences regarding medial olivocochlear effect in humans is presented.

(Mag. ORL, 2014, 52, XIII, 139–155)

Key words:

medial olivocochlear system, contralateral effect, otoacoustic emissions, contralateral acoustic stimulation

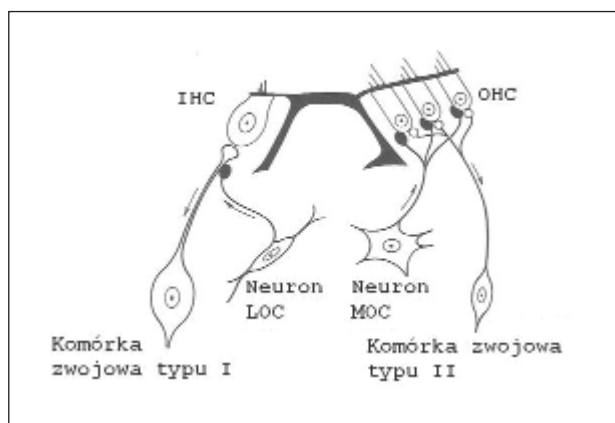
UKŁAD SŁUCHOWY jest jednym z najbardziej wyspecjalizowanych narządów zmysłów. W 1961 r. Davis przedstawił szczegółowy model działania tego układu, który – uzupełniony wiele lat później przez Dallosa – jest akceptowany do dnia dzisiejszego (Davis 1961, 1983; Dallos 1985, 1992). Z czynnościowego punktu widzenia kluczową rolę w fizjologii słyszenia odgrywa narząd Cortiego – obwodowy receptor słuchu znajdujący się na błonie podstawnej w przewodzie ślimaka w uchu wewnętrznym. Zbudowany jest z komórek receptorowych i podporowych. Komórki receptorowe, tworzące nabłonek zmysłowy, dzielą się na komórki słuchowe wewnętrzne (ang. *inner hair cells* – IHC) i zewnętrzne (ang. *outer hair cells* – OHC). Ślimak człowieka zawiera ok. 3500 IHC i ok. 12 000 OHC. Stwierdzono, że u ludzi gęstość ułożenia IHC wynosi ok. 86/mm, natomiast OHC – ok. 343/mm, przy czym występuje duża zmienność międzysobnicza zarówno pod względem liczby komórek, jak i długości przewodu ślimakowego (Ulehlova, Voldrich, Janisch 1987). Na szczycie komórek słuchowych są obecne rzęski (stereocilia) ułożone w kilku rzędach tworzących zarys w kształcie litery V. Rzęski są połączone ze sobą bok do boku delikatnymi włóknami (filamentami), tworzącymi tzw. *side links*, natomiast szczyt każdej rzęski jest połączony z bokiem wyższej rzęski za pomocą tzw. *tip links* (Pickles, Comis, Osborne 1984). Uważa się, że *tip links* są związane z kanałami jonowymi błony komórkowej. Bezpośrednio nad rzęskami występuje wąska przestrzeń ograniczona od góry błoną nakrywkową. Swoim wewnętrznym brzegiem jest ona mocno przytwierdzona do ściany ślimaka, natomiast luźno połączona z narządem Cortiego za pomocą niewielkiego wyrostka. Pojedynczy rząd kolbowatego kształtu IHC jest całkowicie otoczony komórkami podporowymi, z wyjątkiem górnego bieguna, gdzie z płytki kutykularnej wyrastają w dwóch rzędach rzęski niestykające się z błoną nakrywkową. U podstawy tych komórek znajdują się zakończenia nerwowe włókien aferentnych.

Od trzech do pięciu rzędów OHC leży na zewnętrznym brzegu narządu Cortiego, kontaktując się z komórkami podporowymi Deitersa tylko

Katedra i Oddział Kliniczny Otorynolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Namysłowski
ul. Skłodowskiej-Curie 10, 41-800 Zabrze

w okolicy szczytu i podstawy komórki. Cała masa wydłużonych, cylindrycznych komórek jest podtrzymywana przez przestrzenie płynowe znajdujące się wewnątrz narządu Cortiego. Cienkie wypustki palczaste komórek Deitersa przebiegają pomiędzy komórkami zmysłowymi i tworzą na górnej powierzchni narządu Cortiego błonę siatkowatą. Błona współtworzona przez komórki palczaste stanowi obramowanie tunelu Cortiego. Luki w błonie siatkowatej szczelnie wypełniają komórki zmysłowe. Błona siatkowata wraz z płytką kutykularną komórek słuchowych izoluje bogatą w jony potasu przestrzeń śródchłonkową, znajdującą się ponad powierzchnią komórek słuchowych, od otaczającej ją komórki zmysłowych przestrzeni wypełnionej płynem podobnym do przychłonki (chłonka Cortiego). Najwyższe rzęski OHC są zakotwiczone na dolnej powierzchni błony nakrywkowej, a u podstawy komórek znajdują się zakończenia nerwowe włókien eferentnych. Oba typy komórek są więc oddzielone od siebie tunelem Cortiego i wraz z odmiennym schematem unerwienia tworzą dwa oddzielne układy neuronalne.

Ucho wewnętrzne jest unerwione przez włókna aferentne, włókna eferentne oraz włókna współczulne. Najłatwiej poznano unerwienie współczulne, przypuszcza się, że jego źródło stanowi zwój szyjny górny pnia współczulnego, a włókna docierają do ucha wewnętrznego drogą splotów okołonaczyniowych oraz w składzie nerwu przedsionkowo-ślimakowego. Włókna sympatyczne wpływają na segmentalną regulację ślimakowego przepływu krwi (Pillsbury i in. 1992).



Ryc. 1. Połączenia włókien aferentnych oraz eferentnych z komórkami słuchowymi w narządzie Cortiego (Altschuler, Bobbin, Hoffman 1986; Ashmore 1987). IHC – komórka słuchowa wewnętrzna, OHC – komórka słuchowa zewnętrzna, LOC – układ oliwkowo-ślimakowy boczny, MOC – układ oliwkowo-ślimakowy przyśrodkowy.

Włókien aferentnych nerwu przedsionkowo-ślimakowego jest ok. 30 000 i prawie 95% z nich (neurony typu I) jest związanych z IHC. Każde włókno aferentne łączy się synapsą z jedną komórką, przy czym do jednej komórki dochodzi około 20 włókien (Kiang i in. 1982). Jedyne ok. 5% z nich (neurony typu II) wiąże się z OHC, jednak włókna te wysyłają liczne kolaterale, tak że ostatecznie każde łączy się z 20–50 komórkami. Włókna aferentne są więc zasadniczo związane z IHC i prowadzą impulsy nerwowe w kierunku ośrodkowej części drogi słuchowej (**ryc. 1**).

Opisane w 1946 r. przez Rasmussena włókna eferentne są natomiast związane z OHC i prowadzą impulsy ze ośrodkowej części układu nerwowego do ucha wewnętrznego, tworząc pęczek oliwkowo-ślimakowy (ang. *olivocochlear bundle* – OCB), stanowiący integralną część układu eferentnego ślimaka (Rasmussen 1946; Altschuler, Bobbin, Hoffman 1986; Liberman i Brown 1986).

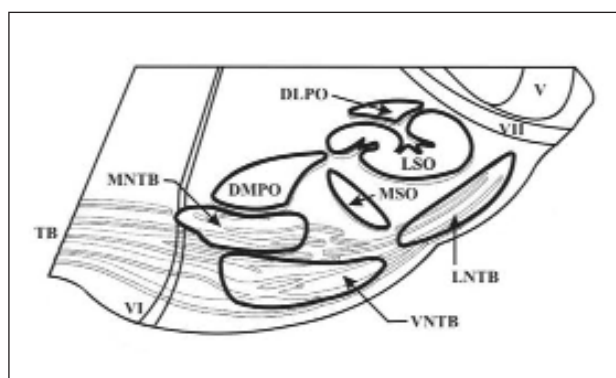
UKŁAD EFERENTNY ŚLIMAKA

– ANATOMIA I FIZJOLOGIA

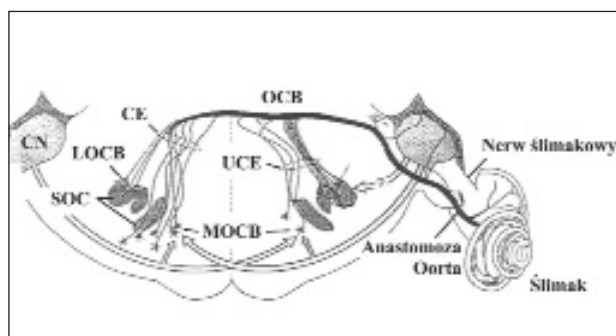
Układ eferentny ślimaka jest zbudowany z dwóch pasm: przyśrodkowego i bocznego (Rasmussen 1960). Prowadzą one włókna z kompleksu oliwki górnej (ang. *superior olivary complex* – SOC) w pniu mózgu do komórek słuchowych ślimaka poprzez pęczek oliwkowo-ślimakowy (pęczek Rasmussena). SOC zawiera trzy duże jądra: boczne oliwki górnej (ang. *lateral nucleus of the superior olive* – LSO), przyśrodkowe oliwki górnej (ang. *medial nucleus of the superior olive* – MSO) i przyśrodkowe ciała czworobocznego (ang. *medial nucleus of the trapezoid body* – MNTB) oraz liczne, rozproszone, ułożone wokół drobne jądra, nazywane wspólnie jądrami przyoliwkowymi (ang. *periolivary nuclei* – PON) (Moore, Simmons, Guan 1999). SOC jest głównym centrum procesów związanych ze słyszeniem obuusznym. Schematycznie budowę SOC przedstawiono na **ryc. 2**.

W jądrze przyśrodkowym SOC rozpoczynają się aksony drogi oliwkowo-ślimakowej przyśrodkowej, tworzące pęczek oliwkowo-ślimakowy przyśrodkowy (ang. *medial olivocochlear bundle* – MOCB). Są to głównie włókna skrzyżowane, pokryte osłonką mielinową. Biegają kontralateralnie, krzyżując dno komory czwartej, a po wyjściu z pnia mózgu podążają wraz z częścią przedsionkową nerwu VIII (jego gałęzią dolną), następnie łączą się z nerwem ślimakowym poprzez anastomozę Oorta i dochodzą do narządu Cortiego, kończąc się synapsami u podstawy OHC (Guinan, Warr, Norris 1983) (**ryc. 1 i 3**).

Z jądra bocznego SOC wychodzą aksony tworzące pęczek oliwkowo-ślimakowy boczny (ang. *lateral olivocochlear bundle* – LOCB). Włókna boczne są cieńsze i nie mają osłonki mielinowej. Biegają głównie ipsilateralnie, tworząc synapsy z dendrytami neuronów układu aferentnego ślimaka pod dolnym biegunem IHC, w miejscu zwanym pęczkiem spiralnym wewnętrznym (Guinan, Warr, Norris 1984) (ryc. 1 i 3). Brak jest natomiast bezpośrednich synaps pomiędzy IHC a włóknami eferentnymi. Schematycznie budowę układu eferentnego ślimaka przedstawiono na ryc. 3.



Ryc. 2. Schemat przekroju poprzecznego pnia mózgu na wysokości kompleksu oliwki górnej u świnki morskiej) (Altschuler, Bobbin, Hoffman 1986; Ashmore 1987). DLPO, DMPO – jądra przyoliwkowe, LSO – jądro boczne oliwki górnej, MSO – jądro przyśrodkowe oliwki górnej, TB – ciało czworoboczne, LNTB – jądro boczne ciała czworobocznego, MNTB – jądro przyśrodkowe ciała czworobocznego, VNTB – jądro brzuszne ciała czworobocznego, V – nerw trójdzielny, VI – nerw odwodzący, VII – nerw twarzowy.



Ryc. 3. Schemat budowy układu eferentnego ślimaka u ssaków, przekrój poprzeczny pnia mózgu (Huffman, Henson 1990). CN – jądro ślimakowe, SOC – kompleks oliwki górnej, LOCB – włókna pęczka oliwkowo-ślimakowego bocznego, MOCB – włókna pęczka oliwkowo-ślimakowego przyśrodkowego, CE – włókna eferentne skrzyżowane, UCE – włókna eferentne nieskrzyżowane, OCB – pęczek oliwkowo-ślimakowy.

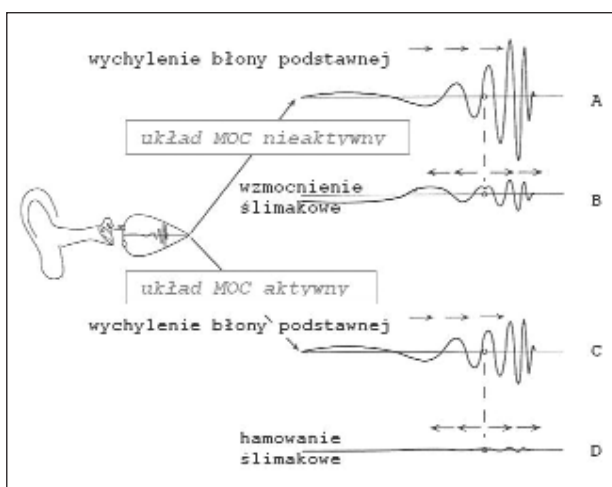
Odmiennie unerwienie komórek słuchowych pozwoliło na wydzielenie dwóch oddzielnych podsystemów w ślimaku: IHC i związanych z nimi włókien aferentnych oraz OHC i związanych z nimi włókien eferentnych (Liberman 1988). Oba te podsystemy pełnią odmienną funkcję w procesie słyszenia. IHC są odpowiedzialne za bierne przewodzenie impulsu z obwodu do ośrodków słuchu, natomiast OHC, dzięki swym zdolnościom do kurczenia się, wzmagają i kontrolują przewodzenie impulsu (Sahley, Nador, Musiek 1997).

W latach osiemdziesiątych XX wieku niemal równocześnie Brownell, Flock i Zenner wykazali, że OHC kurczą się *in situ* pod wpływem takich czynników, jak: impuls elektryczny, acetylocholina, jony wapnia i potasu, po czym powoli powracają do kształtu wyjściowego (Flock 1980; Brownell i in. 1985; Zenner, Zimmermann, Gitter 1987; Zenner, Zimmermann, Gitter 1988). Istnieją dwie fazy tego skurczu – szybka i wolna. Po zadziałaniu bodźca akustycznego dochodzi do powstania fali wędrującej na błonie podstawnej ślimaka, a w konsekwencji do depolaryzacji OHC i zmiany potencjału błonowego komórek. Pobudzenie OHC jest zainicjowane przez wychylenie rzęsek. Wychylenie najwyższej rzęski w kierunku ciała podstawowego wywołuje depolaryzację komórki. Prowadzi to w sposób mechaniczny do otwarcia kanałów znajdujących się na górnej powierzchni komórek słuchowych. Po otwarciu kanałów jonowych (ang. *trap door* – drzwi pułapek) następuje gwałtowny napływ jonów potasowych do komórki. Zjawiska te wywołują skurcz szybki komórki, który pojawia się w czasie kilku milisekund po zadziałaniu bodźca (Ashmore 1987). Skurcze szybkie OHC odbywają się prawie równocześnie z falą wędrującą i dzięki temu mogą nasilać wychylenie błony podstawnej ślimaka. Uważa się, że skurcze te są odpowiedzialne za istnienie w ślimaku tzw. wewnętrznego specyficznego wzmacniacza (ang. *cochlear amplifier*). Poza tym odpowiadają nie tylko za zwiększenie wychylenia błony podstawnej ślimaka, lecz również za zwiększenie tzw. selektywności częstotliwościowej ślimaka. Ze skurczem szybkim łączy się też aktywne, nieliniowe zjawisko przyrostu czułości słuchu.

Skurcz szybki OHC jest więc konsekwencją ich depolaryzacji, natomiast skurcz wolny powstaje w następstwie pobudzenia układu aferentnego i zwrotnej aktywacji układu eferentnego – pęczka oliwkowo-ślimakowego przyśrodkowego. Pojawia się on do kilkuset milisekund po zadziałaniu bodźca (Brownell 1990). Skurcze wolne OHC są wywoływane przez acetylocholiny

– główny neurotransmitter w układzie eferentnym (Eybalin i Pujol 1989). Powodują one zbliżenie błony nakrywkowej i OHC, prowadząc do usztywnienia układu błona podstawna – OHC – błona nakrywkowa, a w konsekwencji zmniejszenie amplitudy wychylenia błony podstawnej (Dolan i Nuttall 1994). Aktywacja układu oliwkowo-ślimakowego przyśrodkowego (ang. *medial olivocochlear* – MOC) wpływa więc hamująco na wychylenie błony podstawnej ślimaka przez zmniejszenie wzmocnienia ślimakowego, będącego konsekwencją skurczu wolnego OHC (Murugasu i Russell 1996; Dolan, Guo, Nuttall 1997; Russell i Murugasu 1997; Cooper i Guinan 2003) (ryc. 4).

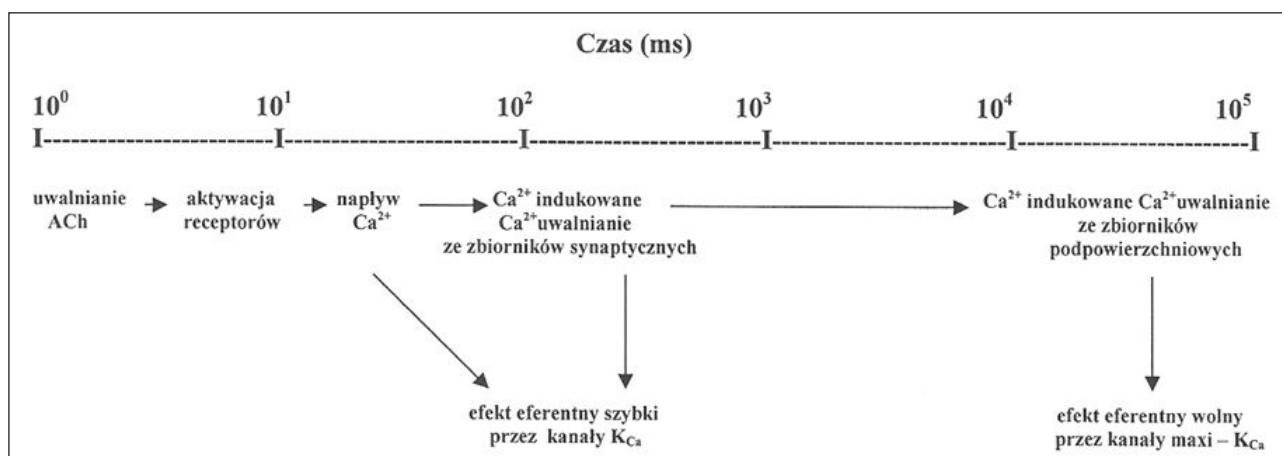
Eferentne hamowanie OHC odbywa się za pośrednictwem receptorów cholinergicznego typu nikotynowego (nAChR), poprzez które wnikają jony wapnia, co powoduje aktywację wapniowo zależnych kanałów potasowych (KCa) (Glowatzki i Fuchs 2000). Receptory nikotynowe OHC zawierają dwie podjednostki $\alpha 9$ oraz $\alpha 10$. Ekspresja mRNA dla podjednostki $\alpha 10$ zanika już kilkanaście dni po urodzeniu, natomiast ekspresja mRNA dla podjednostki $\alpha 9$ utrzymuje się do wieku dorosłego (Katz i in. 2004). Efekt oliwkowo-ślimakowy przyśrodkowy, zwany również



Ryc. 4. Schemat zmian wychylenia błony podstawnej bez pobudzenia i po aktywacji układu oliwkowo-ślimakowego przyśrodkowego (MOC) (Huffman, Henson 1990). Panel górny ryciny przedstawia całkowite wychylenie błony podstawnej ślimaka (A) w odpowiedzi na bodziec akustyczny, powstałe w wyniku ślimakowego wzmocnienia (B). Panel dolny przedstawia całkowite wychylenie błony podstawnej ślimaka (C) po aktywacji układu MOC, powstałe w wyniku ślimakowego hamowania (D). Miejsca wzmocnienia i redukcji wychylenia błony podstawnej ślimaka zaznaczono pionową linią przerywaną).

efektem eferentnym, składa się z dwóch faz: szybkiej oraz wolnej. Efekt szybki występuje w czasie kilkudziesięciu milisekund od rozpoczęcia stymulacji układu eferentnego, natomiast efekt wolny – w ciągu kilkudziesięciu sekund. Efekt szybki powstaje w odpowiedzi na aktywację receptorów nikotynowych przez uwolnioną z zakończeń włókien oliwkowo-ślimakowych acetylocholinę, co wyzwala krótkotrwały napływ z zewnątrz jonów Ca^{2+} . Jony wapnia aktywują wapniowo zależne kanały potasowe (KCa), zlokalizowane w błonie komórkowej, co prowadzi do napływu z zewnątrz jonów K^{+} i hiperpolaryzacji OHC oraz powoduje uwalnianie Ca^{2+} ze zbiorników synaptycznych. W czasie ok. 400 ms stężenie jonów wapnia ulega normalizacji i potencjał błonowy OHC powraca do poziomu spoczynkowego. Efekt wolny powstaje wówczas, gdy stały napływ jonów Ca^{2+} (co następuje w czasie przedłużonej stymulacji włókien oliwkowo-ślimakowych) prowadzi do wzrostu ich stężenia wewnątrzkomórkowego i stopniowego przenikania do zbiorników podpowierzchniowych. Następstwem tego jest uwolnienie ze zbiorników retikulum cytoplazmatycznego kolejnych jonów Ca^{2+} (tzw. indukowane jonami Ca^{2+} uwalnianie Ca^{2+} ; ang. *calcium induced calcium release* – CICR). Wapń, który gromadzi się pod powierzchnią podstawno-boczną błony komórkowej, aktywuje dodatkowe kanały KCa oddalone od synapsy (tzw. kanały maxi-KCa), co prowadzi do powolnej hiperpolaryzacji, stanowiącej podstawę efektu eferentnego wolnego (Bootman i Berridge 1995; Sridhar i in. 1995; Blanchet i in. 1996; Sridhar, Brown, Sewell 1997). Podsumowując, efekt eferentny wolny jest następstwem uwalniania jonów Ca^{2+} ze zbiorników podpowierzchniowych (ang. *subsurface cisterna* – SSC) OHC, prawdopodobnie w wyniku indukowanego jonami Ca^{2+} uwalniania Ca^{2+} ze zbiorników synaptycznych (ang. *synaptic cisterna* – SC). Schematycznie obie fazy efektu eferentnego przedstawiono na ryc. 5.

Zarówno efekt szybki, jak i wolny hamują wychylenie błony podstawnej ślimaka, jednakże efekt szybki jest związany ze wzrostem synaptycznego przewodnictwa, natomiast efekt wolny ze zmniejszeniem sztywności OHC (Cooper i Guinan 2003; Guinan 2006). Można zatem stwierdzić, że zasadniczą funkcję układu MOC stanowi redukcja (hamowanie) ślimakowego wzmocnienia, co prowadzi do zmniejszenia wychylenia błony podstawnej ślimaka.



Ryc. 5. Schemat fazy szybkiej i wolnej efektu oliwkowo-ślimakowego przyśrodkowego (Sridhar, Brown, Sewell 1997).

UKŁAD OLIVKOWO-ŚLIMAKOWY PRZYŚRODKOWY

– BADANIA ELEKTROFIZJOLOGICZNE

Galambos w 1956 r. wykazał po raz pierwszy na modelu zwierzęcym, że stymulacja elektryczna dna komory czwartej, gdzie krzyżuje się większość włókien MOCB, wywołuje hamowanie odpowiedzi aferentnej z nerwu słuchowego (redukcja potencjału sumacyjnego N1 nerwu słuchowego) (Galambos 1956). Oprócz zahamowania potencjału sumacyjnego pobudzenie przyśrodkowych włókien eferentnych wpływa również na potencjały mikrofoniczne ślimaka. Wykazano, że stymulacja układu eferentnego podwyższa amplitudę potencjałów mikrofonicznych ślimaka i wywołuje tzw. wolny potencjał oliwkowo-ślimakowy (Fex 1959; Kittrell i Dalland 1969; Gifford i Guinan 1987). W późniejszych badaniach u zwierząt po raz pierwszy zauważono, że włókna eferentne mogą być aktywowane przez stymulację akustyczną ucha przeciwnego (ang. *contralateral acoustic stimulation* – CAS) (Buno 1978; Cody i Johnstone 1982). Wykazano, że CAS modyfikuje ipsilateralną odpowiedź włókien aferentnych na bodziec tonalny. Z kolei Liberman w doświadczeniach na kotach zaobserwował, że podczas stymulacji tonem lub hałasem ucha kontralateralnego następuje supresja potencjału sumacyjnego nerwu słuchowego, która zanika po przecięciu włókien pęczka oliwkowo-ślimakowego (Liberman 1989). Ponadto Innitzer i Ehrenberger wykazali obecność zmian potencjału sumacyjnego podczas CAS, które zanikały po podaniu atropiny (Innitzer i Ehrenberger 1977). Przytoczone obserwacje jednoznacznie dowodzą, że akustyczna stymulacja jednego ucha modyfikuje aferentną odpowiedź z nerwu słuchowego w uchu przeciwnym, co potwierdza obecność neuronalnych połączeń pomiędzy

włóknami aferentnymi i eferentnymi, prawdopodobnie na poziomie pnia mózgu.

Wyniki licznych badań eksperymentalnych układu MOC wniosły wiele nowych, istotnych informacji na temat budowy układu słuchowego oraz fizjologii słyszenia. Prowadzone przez wiele lat badania opierały się jednak głównie na bardziej lub mniej inwazyjnych eksperymentach na modelach zwierzęcych. Przełomem w badaniach układu eferentnego ślimaka stało się odkrycie przez Kempa w 1978 r. emisji otoakustycznych (ang. *otoacoustic emissions* – OAEs), gdyż dopiero wówczas ocena funkcji układu MOC stała się możliwa w badaniach nieinwazyjnych u ludzi.

EMISJE OTOAKUSTYCZNE (OAEs)

Emisja otoakustyczna jest to energia wytwarzana przez OHC i rejestrowana w przewodzie słuchowym zewnętrznym za pomocą mikrofonu. Generowany zwrotnie słaby sygnał akustyczny stanowi miarę procesów aktywnych zachodzących w ślimaku – właściwości kurczenia się OHC (Kemp 1978, 1979, 1980; Kemp i Chum 1980). Obecnie jest to jedyny dostępny nieinwazyjny test analizujący wybiórczo aktywność OHC. Zasadniczo OAEs dzielą się na dwie grupy: 1) emisje otoakustyczne spontaniczne (ang. *spontaneous otoacoustic emissions* – SOAEs) – rejestrowane w przewodzie słuchowym zewnętrznym, gdy ucho nie jest poddawane stymulacji akustycznej, oraz 2) emisje otoakustyczne wywołane (ang. *evoked otoacoustic emissions* – EOAEs) – rejestrowane w przewodzie słuchowym zewnętrznym jako odpowiedź ucha na stymulację akustyczną. Rodzaj bodźca pobudzającego (impuls, ton prosty, dwuton) decyduje o charakterze OAEs i stanowi podstawę do dalszej, bardziej szczegółowej klasyfikacji.

Wyróżnia się trzy typy emisji otoakustycznych wywołanych: a) emisje otoakustyczne przejściowe (ang. *transiently evoked otoacoustic emissions* – TEOAEs), które mogą zostać wywołane trzaskiem (ang. *click evoked otoacoustic emissions* – CEOAEs) lub tonem krótkim (ang. *tone-burst otoacoustic emissions* – TBOAEs), b) emisje otoakustyczne wywołane parą tonów czystych, tzw. emisje produktów zniekształceń nieliniowych (ang. *distortion product otoacoustic emissions* – DPOAEs) oraz c) emisje otoakustyczne wywołane sygnałem sinusoidalnym, czyli tonem czystym o określonej częstotliwości (ang. *stimulus frequency otoacoustic emissions* – SFOAEs) (Robinette i Glattke 1997). Odrębną grupę stanowią emisje otoakustyczne wywołane bodźcem elektrycznym (ang. *electrically evoked otoacoustic emissions* – EEOAEs), które znajdują zastosowanie jedynie w badaniach eksperymentalnych u zwierząt.

Ponieważ najczęściej do oceny układu eferentego ślimaka (pęczka oliwkowo-ślimakowego przyśrodkowego) wykorzystuje się badania SOAEs, CEOAEs oraz DPOAEs, omówiono je szerzej.

Emisje otoakustyczne spontaniczne (SOAEs)

Emisje otoakustyczne spontaniczne są to słabe, wąskopasmowe sygnały rejestrowane w przewodzie słuchowym zewnętrznym bez uprzedniej stymulacji akustycznej (SOAEs) lub poprzedzone zsynchronizowanym sygnałem akustycznym (sSOAEs) (Patterson i in. 1981). Występują one jedynie u części otologicznie zdrowych osób (65–90%), a procent ich wykrywalności zależy w dużym stopniu od czułości zastosowanej aparatury oraz metody analizy sygnału mikrofonu (Pasanen i McFadden 2000). Cechą charakterystyczną SOAEs jest ich duża osobnicza stałość w zakresie danych częstotliwości, przy tendencji do częstych zmian amplitudy (Fritze 1988; Bonfils 1989; Martin, Probst, Lonsbury-Martin 1990; Long i Talmadge 1997). Rejestrowane są najczęściej w zakresie częstotliwości od 1 do 2 kHz u osób dorosłych, natomiast u noworodków i niemowląt również w zakresie wyższych częstotliwości (3–4 kHz) (Strickland, Burns, Tubis 1985; Burns, Arehart, Campbell 1992). Występują one pod postacią jednego lub kilku czy kilkunastu szczytów, których amplituda waha się od –12 do +20 dB SPL, ze średnią amplitudą u osób dorosłych wynoszącą od –3 do 0 dB SPL, a u noworodków 10 dB SPL (Burns, Arehart, Campbell 1992; Penner, Glotzbach, Huang 1993). SOAEs występują częściej w prawym niż w lewym uchu oraz częściej u kobiet niż mężczyzn (Bilger

i in. 1990). Emisje spontaniczne mogą na siebie oddziaływać włącznie z wzajemnym hamowaniem czy nawet wytwarzaniem nowego szczytu (Burns i in. 1984; Murphy i in. 1995). Dla uszu z ubytkiem słuchu powyżej 25–30 dB HL, w zakresie częstotliwości objętych patologią, SOAEs nie występują (Abdala, Sininger, Starr 2000). Odnotowywano natomiast ich obecność nawet w przypadku dużych ubytków słuchu, ale tylko w zakresie tych częstotliwości, dla których próg słuchu nie przekraczał 30 dB HL (Wright i Glattke 1986). Wraz z wiekiem częstość występowania SOAEs zmniejsza się, szczególnie duży spadek występuje po 60 r.ż. (Stover i Norton 1993).

Emisje otoakustyczne wywołane trzaskiem (CEOAEs)

Emisje otoakustyczne wywołane trzaskiem stanowią złożone zjawiska akustyczne, rejestrowane niemal u 100% osób o słuchu prawidłowym w szerokim przedziale wiekowym: od noworodków aż po osoby w wieku ok. 60 lat (Probst 1990; Musiek, Smurzynski, Bernstein 1994). Bodziec akustyczny o charakterze trzasku jest emitowany przez miniaturową słuchawkę, będącą obok miniaturowego mikrofonu elementem sondy pomiarowej umieszczonej w przewodzie słuchowym zewnętrznym. Mikrofon rejestruje sygnał zawierający CEOAEs oraz szum zakłócający. Sygnał ten jest poddawany procesowi uśrednienia w celu poprawy stosunku sygnału CEOAEs do szumu. Zastosowanie szybkiej transformaty Fouriera (FFT) umożliwia obliczenie widm CEOAEs i szumu. Analiza FFT zapewnia uzyskanie informacji dotyczących funkcjonowania ślimaka w różnych zakresach częstotliwości. Typowe widmo CEOAEs zawiera w zakresie 500–5000 Hz kilka rejonów o szerokości kilkuset herców, w których emisje otoakustyczne występują znacznie powyżej szumu tła. Analiza przebiegu czasowego CEOAEs wykazuje skrócenie czasu latencji wraz ze wzrostem częstotliwości CEOAEs. Cecha ta sugeruje, iż miejsce generacji CEOAEs przesuwają się wraz ze wzrostem częstotliwości w kierunku części podstawnej ślimaka.

Podstawowymi cechami rejestracji CEOAEs przydatnymi w klinicznej interpretacji wyników są kształt fali emisji otoakustycznej oraz jej rozkład widmowy. Zarejestrowany sygnał emisji jest przekazywany do dwóch buforów A i B pamięci komputera. Kształty fali są porównywane ze sobą, a ich podobieństwo jest określane wartością współczynnika korelacji, tj. powtarzalności (ang. *reproducibility*). Taką analizę przeprowadza się w odniesieniu do poszczególnych składowych CEOAEs bądź całego sygnału.

Obecność CEOAEs zależy od intensywności bodźca (odpowiedź dla większych intensywności bodźca jest większa), jednak najczęściej w praktyce klinicznej stosuje się trzask o poziomie 70–80 dB SPL i czasie trwania 80 s (Kemp 1978). Bodziec akustyczny można podawać w opcji (trybie) liniowej lub nieliniowej. W obu trybach bodźce są prezentowane w grupach po cztery. W trybie nieliniowym pierwsze trzy bodźce są w tej samej fazie, a czwarty w przeciwnej i o amplitudzie trzy razy większej od poprzednich. Natomiast w trybie liniowym wszystkie bodźce prezentowane są w tej samej fazie i mają jednakową amplitudę. Opcja nieliniowa prezentacji bodźca pozwala na wyeliminowanie liniowych artefaktów i jest stosowana w większości badań klinicznych. W celu uzyskania odpowiedzi CEOAEs rutynowo stosuje się 260 powtórzeń bodźca rejestrowanych w dwóch opisanych buforach. Odpowiedź CEOAEs rejestrowana jest w oknie czasowym 2,5–20 ms z dominującym widmem w zakresie 500–5000 Hz. W ocenie widma emisji otoakustycznych uwzględniana jest amplituda sygnału oraz odstęp sygnału od szumu, czyli różnica pomiędzy amplitudą sygnału a poziomem szumu tła (S/N). Wymienione czynniki należą do najważniejszych parametrów ilościowych odpowiedzi CEOAEs, którą uznaje się za wiarygodną, gdy powtarzalność odpowiedzi (ang. *repro*) jest wyższa niż 75%, a S/N jest większy niż 3 dB (Robinette i Glattke 1997). Parametry te mogą być oceniane dla całkowitej odpowiedzi CEOAEs (ang. *overall response*) bądź też w poszczególnych pasmach częstotliwościowych.

CEOAEs występują prawie u wszystkich osób o słuchu prawidłowym (Probst 1990; Robinette i Glattke 1997). Badania prowadzone w różnych grupach wiekowych pozwoliły stwierdzić, że niemowlęta charakteryzują się wyższym poziomem CEOAEs w porównaniu z dziećmi i osobami dorosłymi (Norton i Widen 1990; Kemp i Ryan 1993). Wraz z wiekiem następuje stopniowe zmniejszanie się CEOAEs, szczególnie w rejonie wysokich częstotliwości (Collet i in. 1990b; Musiek, Smurzynski, Bernstein 1994). Nieco wyższe poziomy CEOAEs obserwowane są w populacji dorosłych kobiet niż u mężczyzn oraz w uchu prawym w porównaniu z lewym (Robinette 1992). Uszkodzenie funkcji ślimaka prowadzi do zmniejszenia amplitudy bądź zaniku CEOAEs. Wyniki wielu badań wskazują, że są one rejestrowane, jeśli próg słyszenia nie przekracza 30–35 dB HL w zakresie częstotliwości odpowiadającym widmu CEOAEs (Probst i in. 1987; Hauser 1995).

Należy pamiętać, że CEOAEs nie są zależne od sprawności całego ślimaka. Wystarczy prawidłowe funkcjonowanie jego fragmentów, by rejestrować z nich emisje otoakustyczne (Kemp, Ryan, Bray 1990). Ponadto w nierzadko spotykanych przypadkach czysto pozaślimakowych niedosłuchów (np. w neuropatii słuchowej, zmianach rozrostowych w obrębie kąta mostowo-mózdkowego bez istotnego ucisku na tętnicę błędnikową) CEOAEs mogą być obecne mimo progu słuchu w audiometrii tonalnej znacznie przekraczającego 30 dB HL.

Emisje otoakustyczne produktów zniekształceń nieliniowych (DPOAEs)

Emisje te zostały opisane również przez Kempa wkrótce po opublikowaniu prac poświęconych emisjom wywołanym trzaskiem (Kemp 1979). DPOAEs są szczególnym rodzajem emisji otoakustycznych wywołanych, które powstają w wyniku stymulacji ucha bodźcem składającym się z dwóch tonów prostych (są to tzw. tony pierwotne) o zbliżonych częstotliwościach f_1 i f_2 . Sonda do pomiaru DPOAEs zawiera dwie miniaturowe słuchawki, z których każda emituje pojedynczy ton o częstotliwości f_1 lub f_2 . Stosunek f_2/f_1 waha się w granicach od 1,18 do 1,25 i zazwyczaj wynosi 1,22 (Harris i in. 1989). Czas trwania bodźca (dwuton) wynosi ok. 1–4 s. Tony te podawane jednocześnie doprowadzają, w wyniku procesów nieliniowych zachodzących w ślimaku, do powstania nowego dźwięku (dystorsji) o innej częstotliwości f_3 , będącej kombinacją f_1 i f_2 . Zdrowe ucho ludzkie wytwarza najsilniejszy sygnał DPOAEs dla częstotliwości określonej zależnością $2f_1 - f_2$, przy założeniu, że $f_2 > f_1$. DPOAEs jest odpowiedzią specyficzną częstotliwościowo, stosunkowo najprostszą do rejestracji i matematycznego opracowania, pozbawioną wielu wtórnych dystorsji zaciemniających obraz.

Metoda DPOAEs pozwala na obiektywne zbadanie funkcjonowania ucha wewnętrznego w precyzyjnie określonym rejonie częstotliwości oraz umożliwia ocenę pewnych aspektów mechaniki ślimaka – procesów biernych i aktywnych zachodzących w ślimaku (Probst 1990; Lonsbury-Martin i in. 1993). Standardowo odpowiedź DPOAEs jest generowana przez tony pierwotne o jednakowych poziomach ($L_1 = L_2 = 70$ dB SPL), jednakże najnowsze badania jednoznacznie wskazują, iż wyższa amplituda odpowiedzi jest stwierdzana dla różnych poziomów bodźców przy zachowaniu $L_1 > L_2$. Zastosowanie zróżnicowania poziomu bodźców L_1 i L_2 pod-

wyższa również czułość metody w praktyce klinicznej. Obecnie, w celu zapewnienia najoptymalniejszych warunków pomiaru najczęściej stosuje się bodźce o intensywnościach różniących się poziomami o 5–10 dB (Whitehead i in. 1995a; Whitehead i in. 1995b; Kummer, Janssen, Arnold 1998; Kummer i in. 2000; Neely, Johnson, Gorga 2005).

Podobnie jak poziomy, również częstotliwości tonów pierwotnych, jak wspomniano, różnią się między sobą. Zasadniczo, im mniejszy jest wskaźnik f_2/f_1 , czyli im bliżej na błonie podstawnej leżą miejsca pobudzane przez tony pierwotne, tym wyższą amplitudę ma produkt zniekształcenia rejestrowany dla częstotliwości f_3 . W rejestracji DPOAEs rutynowo stosuje się dwie procedury: a) tzw. DP-gram (wykres amplitudy sygnału emisji otoakustycznej w funkcji częstotliwości), w której intensywności tonów pierwotnych L1 i L2 w ramach danego testu są stałe, natomiast zmieniają się skokowo częstotliwości bodźców f_1 i f_2 w skali logarytmicznej z rozdzielczością 2-8 punktów na oktawę, przy zachowanym, niezmiennym stosunku f_2/f_1 , oraz b) funkcja wzrostu DPOAEs (wejście/wyjście; ang. *input/output – growth function*), w której w ramach danego testu częstotliwości tonów pierwotnych f_1 i f_2 są niezmiennie, natomiast intensywności L1 i L2 zmieniają się skokowo co 2–5 dB w zakresie 20–70 dB SPL. Funkcje wzrostu mierzy się dla 6–10 wybranych par częstotliwości f_1 i f_2 , a następnie określa się nachylenia funkcji oraz tzw. próg detekcji DPOAEs, czyli najmniejszą intensywność L1 i L2, dla których na tle szumu tła wykrywany jest sygnał DPOAEs.

Amplituda DPOAEs wykazuje zróżnicowanie rzędu 10–20 dB w zależności od częstotliwości i poziomów prezentowanych tonów. Podobnie jak dla CEOAEs, odpowiedź DPOAEs jest oceniana na podstawie parametrów ilościowych, tj. bezwzględnej amplitudy DPOAEs (w dB SPL) lub różnicy sygnału DPOAEs i szumu tła – S/N (w dB). Obecność DPOAEs stwierdza się, gdy jej amplituda wynosi 3 dB powyżej szumu tła (Robinette i Glatcke 1997). Natomiast w funkcji wzrostu wyznaczany dodatkowo próg wykrywalności odpowiedzi waha się zwykle w uszach zdrowych na poziomie 30–40 dB SPL.

Podobnie jak CEOAEs, również DPOAEs występuje niemal u wszystkich osób ze słuchem prawidłowym. Poziom DPOAEs zmniejsza się systematycznie wraz z wiekiem, zwłaszcza dla zakresu częstotliwości powyżej 2 kHz. Również próg detekcji wzrasta wraz z wiekiem (Lonsbury-Martin, Culter, Martin 1991). Podobnie jak w przypadku CEOAEs, u noworodków i niemowląt

poziomy DPOAEs są nieco wyższe niż w populacji osób dorosłych (Smurzynski i in. 1993). Występują także zależności pomiędzy wpływem płci i strony badanego ucha na poziom DPOAEs. Dotychczasowe badania nie potwierdziły jednoznacznie systematycznych różnic pomiędzy poziomami DPOAEs mierzonymi dla grup kobiet i mężczyzn oraz pomiędzy lewym i prawym uchem, chociaż niektórzy autorzy zaobserwowali istotnie wyższe poziomy DPOAEs u kobiet oraz w uszach prawych (Robinette i Glatcke 1997; Keogh i in. 2001; Engdahl 2002; Dunckley i Dreisbach 2004).

Liczne badania wykazały zmniejszanie bądź zanik sygnału DPOAEs w uszkodzeniach typu ślimakowego (Lonsbury-Martin i in. 1993; Lonsbury-Martin i in. 1995; Robinette i Glatcke 1997). Nie udało się jednak znaleźć istotnej korelacji pomiędzy progami słyszenia a parametrami odpowiedzi DPOAEs. Zasadniczo przyjmuje się, że zarejestrowanie sygnału DPOAEs świadczy o tym, że próg słyszenia jest niższy (tzn. lepszy) niż 50 dB HL dla częstotliwości f_2 . Mimo że precyzyjne relacje DPOAEs dla ubytków słuchu nie są jeszcze do końca jasne, jednak ze względu na specyficzność częstotliwościową badania DPOAEs wydaje się ono obecnie najistotniejszym testem oceny ślimaka. Należy jednak pamiętać, że podobnie jak w przypadku innych typów emisji otoakustycznych, również DPOAEs mogą być prawidłowe w przypadku wybiórczego uszkodzenia IHC lub uszkodzenia pozaślimakowego (Probst 1990; Starr i in. 1996; Morawski i in. 2004).

ZASTOSOWANIE KLINICZNE EMISJI OTOAKUSTYCZNYCH

Technika wywołanych emisji otoakustycznych jest nieinwazyjna, obiektywna, stosunkowo łatwa w realizacji oraz charakteryzuje się wysoką czułością w wykrywaniu zaburzeń funkcji ślimaka (czynności OHC). Ponieważ w większości przypadków ubytki słuchu są spowodowane nieprawidłowym funkcjonowaniem ślimaka, ocena emisji otoakustycznych znajduje szerokie zastosowanie w praktyce klinicznej. Jest to również spowodowane wysoką stabilnością emisji otoakustycznych wywołanych oraz niemal 100% ich występowaniem u osób ze słuchem prawidłowym (Probst 1990; Franklin i in. 1992; Norton 1994; Lonsbury-Martin i in. 1995). Obecnie emisje otoakustyczne wywołane znajdują wiele zastosowań klinicznych w diagnostyce różnicowej (topodiagnostyce) uszkodzeń słuchu (Probst i Harris 1993; Telischi i in. 1995a; Lisowska i in. 1998; Lisowska i in. 2000b; Lisowska i in.

2001a; Lisowska i in. 2001b; Morawski i in. 2001; Namysłowski i in. 2001a; Namysłowski i in. 2001b; Lisowska i in. 2002a; Namysłowski i in. 2004; Hajduk i in. 2006), w monitorowaniu funkcji ślimaka podczas stosowania leków otoksydacyjnych (Rybak 1986; Hotz, Harris, Probst 1994; Morawski i in. 2003a; Sliwinska-Kowalska i in. 2003; Lisowska i in. 2005d, 2006), narażenia na hałas (Hotz i in. 1993; Sliwinska-Kowalska 1996; Sulkowski i in. 2002) oraz podczas operacji neurochirurgicznych (Telischi i in. 1995b; Morawski i in. 2003b; Morawski i in. 2003c; Namysłowski i in. 2003; Morawski i in. 2004; Morawski, Telischi, Niemczyk 2006), a także jako powszechnie stosowane badanie przesiewowe słuchu u noworodków (Smurzyński i in. 1993; White i Maxon 1995; Skarżyński i in. 2000; Obrebowski i in. 2003; White i in. 2005). Wyniki dotychczasowych badań z dziedziny emisji otoakustycznych dostarczyły wielu nowych informacji na temat funkcjonowania układu słuchowego u ludzi. Potwierdziły one również przydatność tego testu w warunkach klinicznych. Obecnie prowadzi się coraz szerzej badania nad nowymi możliwościami zastosowania emisji otoakustycznych w praktyce klinicznej oraz liczne eksperymenty naukowe, pozwalające dokładniej poznać fizjologię słyszenia.

Jednym z nowych zagadnień jest ocena czynności układu MOC na podstawie zmian amplitudy emisji otoakustycznych zachodzących pod wpływem akustycznej stymulacji kontralateralnej. Nieinwazyjna ocena części ośrodkowej (pęczek oliwkowo-ślimakowy przyśrodkowy) oraz obwodowej (ślimak – OHC) drogi słuchowej pozwala nie tylko na dokładniejsze poznanie wielu aspektów fizjologii słyszenia, lecz również stwarza możliwości wykorzystania tej nowej, obiektywnej metody w praktyce klinicznej wśród licznych testów audiologicznych.

WPŁYW KONTRALATERALNEJ STYMULACJI AKUSTYCZNEJ NA POZIOM EMISJI OTOAKUSTYCZNYCH

Po raz pierwszy zmiany emisji otoakustycznych podczas akustycznej stymulacji kontralateralnej w badaniach u ludzi opisał w 1989 r. Mott (Mott i in. 1989). Kolejne lata przyniosły intensywny dalszy rozwój badań nad czynnością układu MOC, który dzięki rejestracji emisji otoakustycznych stał się możliwy do oceny u ludzi. Efekt ten, nazywany efektem kontralateralnym, eferentnym, oliwkowo-ślimakowym, Colleta lub odruchem oliwkowo-ślimakowym (ang. *olivocochlear reflex* – OCR) jest związany z pobudzeniem skrzyżowanych włókien MOCB podczas akustycznej sty-

mulacji kontralateralnej (Collet i in. 1990a; Veuillet, Collet, Duclaux 1991; Moulin, Collet, Morgon 1992; Berlin i in. 1993a; Berlin i in. 1993b; Chery-Croze, Moulin, Collet 1993b; Harrison i Burns 1993; Moulin, Collet, Duclaux 1993; Williams, Brookes, Prasher 1993; Thornton i Slaven 1995; Hood 1999; Guinan i Cooper 2005; Guinan, Lin, Cheng 2005; Guinan 2006). W związku z tym stosowane w dalszej części pracy różne określenia związane z akustyczną kontralateralną aktywnością układu MOC będą dotyczyć wyłącznie włókien skrzyżowanych MOCB.

Najczęściej efekt oliwkowo-ślimakowy wywołuje obniżenie (rzadziej wzrost) amplitudy emisji otoakustycznych (średnio o 1–3 dB) oraz przesunięcie w fazie lub częstotliwości (najczęściej wzrost częstotliwości od kilku do kilkunastu Hz) (Mott i in. 1989; Veuillet, Collet, Duclaux 1991; Moulin, Collet, Duclaux 1993; Berlin i in. 1994; Collet i in. 1994; Williams i Brown 1995; Giraud i in. 1996). Warunkami niezbędnymi do oceny OCR są: prawidłowa funkcja ucha środkowego, obecne emisje otoakustyczne oraz zastosowanie stymulacji kontralateralnej sygnałami na poziomie poniżej progu kontralateralnego odruchu z mięśnia strzemiączkowego (ang. *contralateral acoustic reflex threshold* – CART). Średnio CART dla szumu szerokopasmowego (ang. *broad-band noise* – BBN) według danych literaturowych wynosi $74,3 \pm 6,6$ dB SPL (Harrison i Burns 1993), a w badaniach własnych 75 ± 7 dB SPL (Lisowska i in. 2005c). Przy takiej stymulacji kontralateralnej wpływ odruchu z mięśnia strzemiączkowego na OCR jest zminimalizowany, aczkolwiek wszyscy badacze są zgodni, że nie można całkowicie wykluczyć jego oddziaływania na efekt eferentny. Argumentami przemawiającymi za tym, że zmiany amplitudy emisji otoakustycznych występujące podczas CAS są skutkiem pobudzenia pęczka oliwkowo-ślimakowego przyśrodkowego, a nie wynikiem odruchu z mięśnia strzemiączkowego, są: a) obecność OCR u pacjentów z brakiem odruchu z mięśnia strzemiączkowego (porażenie Bella, stan po chirurgicznym leczeniu otosklerozy) (Puel i Rebillard 1990; Veuillet, Collet, Duclaux 1991; Berlin i in. 1993a; Berlin i in. 1993b; Moulin, Collet, Duclaux 1993; Giraud i in. 1995; Puria, Guinan, Liberman 1996; Buki i in. 2000), b) brak OCR u pacjentów po przecięciu nerwu przedsionkowego w przebiegu choroby Ménière’a, przy zachowanym, prawidłowym odruchu kontralateralnym z mięśnia strzemiączkowego (brak efektu eferentnego po operowanej stronie jest związany z przecięciem pęczka oliwkowo-ślimakowego przebiegającego w obrębie nerwu przedsionkowego,

co powoduje zanik hamującego wpływu układu MOC na OHC) (Williams, Brookes, Prasher 1993; Giraud i in. 1995; Maison i in. 1997a), c) specyficzność częstotliwościowa efektu eferentnego w przeciwieństwie do odruchu z mięśnia strzemiaczkowego (Mott i in. 1989; Veillet, Collet, Duclaux 1991; Chery-Croze, Moulin, Collet 1993b; Williams i Brown 1995), d) kilkakrotnie krótsza latencja OCR niż latencja odruchu z mięśnia strzemiaczkowego (średnia latencja OCR podczas BBN CAS wynosi 49–45 ms, natomiast średnia latencja CART dla BBN CAS wynosi 132 ms) (Mott i in. 1989; Lind 1994; Qiu i Stucker 1998; James, Mount, Harrison 2002; Smurzynski i in. 2003; James i in. 2005) oraz e) obecność OCR u pacjentów w trakcie znieczulenia ogólnego propofolem po podaniu leków zwiotczających mięśnie (Morgenstern, Biermann, Zangemeister 1995).

Efekt kontralateralny u ludzi można oceniać, wykorzystując badania emisji spontanicznych (Mott i in. 1989; Moulin, Collet, Morgon 1992; Harrison i Burns 1993; Moulin, Collet, Duclaux 1993; Lisowska i in. 2000a; Smurzynski i in. 2003), emisji wywołanych trzaskiem w trybie liniowym (Collet i in. 1990a; Veillet, Collet, Duclaux 1991; Collet i in. 1992; Collet 1993; Veillet, Duverdy-Berthallon, Collet 1996; Maison i in. 1997a; Morand i in. 1998; Morand, Collet, Veillet 2000a; Namysłowski i in. 2002) i nieliniowym (Ryan, Kemp, Hinchcliffe 1991; Berlin i in. 1993b; Hood i in. 1993; De Ceulaer i in. 2001; Namysłowski i in. 2002; Velenovsky i Glatke 2002), emisji wywołanych krótkim tonem (Berlin i in. 1993b), emisji produktów zniekształceń nieliniowych (Harris, Probst, Xu 1992; Moulin, Collet, Morgon 1992; Chery-Croze, Moulin, Collet 1993b; Moulin, Collet, Duclaux 1993; Williams i Brown 1995, 1997; Moulin i Carrier 1998; Lisowska i in. 2002b; Lisowska i in. 2003; Wagner i in. 2005) oraz emisji wywołanych sygnałem sinusoidalnym (Souter 1995; Guinan i in. 2003; Backus i Guinan 2006). Jako stymulacja kontralateralna stosowane są bodźce tonalne (Mott i in. 1989; Berlin i in. 1993b; Harrison i Burns 1993; Lisowska i in. 2002b), trzaski (Veillet, Collet, Duclaux 1991; Berlin i in. 1993b), szum wąskopasmowy (ang. *narrow-band noise* – NBN) (Veillet, Collet, Duclaux 1991; Berlin i in. 1993b; Chery-Croze, Moulin, Collet 1993b; Williams 1994; Maison i in. 2000; Lisowska i in. 2002b; Velenovsky i Glatke 2002) oraz najczęściej szum szerokopasmowy (Collet i in. 1990a; Ryan, Kemp, Hinchcliffe 1991; Veillet, Collet, Duclaux 1991; Moulin, Collet, Morgon 1992; Berlin i in. 1993b; Harrison i Burns 1993; Moulin, Collet, Duclaux 1993; Williams i Brown

1995; Veillet, Duverdy-Berthallon, Collet 1996; Maison i in. 1997a; Williams i Brown 1997; Maison i in. 2000; Morand, Collet, Veillet 2000a; Morand i in. 2000b; De Ceulaer i in. 2001; Lisowska i in. 2002b; Wagner i in. 2005).

Istnieje wiele metod oceny wielkości efektu kontralateralnego, czyli zmiany amplitudy emisji otoakustycznych zachodzących podczas CAS. Najczęściej stosowana jest metoda subtrakcji względnej, czyli odejmowania, w której wielkość efektu kontralateralnego wylicza się na podstawie różnicy amplitudy OAEs bez CAS oraz podczas CAS (Berlin i in. 1993b; Lisowska i in. 2002b; Williams i Brown 1995; Veillet, Duverdy-Berthallon, Collet 1996; Williams i Brown 1997). Wartość, o jaką zmienia się amplituda OAEs podczas CAS, stanowi wielkość efektu kontralateralnego, tzw. supresji, czyli hamowania (ang. *contralateral suppression* – CS), gdy następuje spadek amplitudy OAEs (wartości ujemne), lub tzw. wzmocnienia (ang. *contralateral enhancement* – CE), gdy następuje wzrost amplitudy OAEs (wartości dodatnie). Rzadko w ocenie wielkości efektu eferentnego stosuje się metodę subtrakcji bezwzględnej, w której jest ignorowany znak (minus – supresja, plus – wzmocnienia) zmian emisji otoakustycznych podczas CAS. Polega ona na obliczeniu zmiany amplitudy OAEs podczas CAS i przedstawieniu jej w postaci bezwzględnej wartości liczbowej (z pominięciem znaku) (Wagner i in. 2005). Równie rzadko wykorzystuje się metodę subtrakcji niezależnej opierającą się na odrębnej analizie kontralateralnych supresji i kontralateralnych wzmocnień (Abdala, Ma, Sininger 1999). Jej zastosowanie jest uzasadnione jedynie w przypadku występowania szczególnie dużej liczby wzmocnień amplitudy OAEs podczas CAS, a więc np. w badaniach u wcześniaków oraz u osób starszych (Abdala, Ma, Sininger 1999). Kolejny sposób obliczania wielkości efektu kontralateralnego, stosowany głównie przez zespół prof. L. Collet z Uniwersytetu Claude'a Bernarda w Lyonie, opiera się na metodzie ekwiwalentnego tłumienia (ang. *equivalent attenuation*). Jest to czasochłonna i skomplikowana metoda, w której miarą efektu kontralateralnego jest wielkość osłabienia bodźca ipsilateralnego (wywołującego OAEs w warunkach bez CAS), niezbędna do uzyskania takiej samej odpowiedzi OAEs jak podczas CAS (Collet i in. 1992; Khalfa i in. 1998). Nową, bardziej czułą i precyzyjną technikę oceny wielkości efektu kontralateralnego stanowi analiza zmian dynamicznych OAEs, tj. zachodzących w czasie rzeczywistym podczas CAS. Metoda zmian dynamicznych wymaga jednakże zastosowania

specjalnej aparatury, umożliwiającej ocenę zmian amplitudy i/lub częstotliwości OAEs podczas CAS w funkcji czasu (Harrison i Burns 1993; James, Mount, Harrison 2002; Bassim i in. 2003; Smurzynski i in. 2003; James i in. 2005; Backus i Guinan 2006).

Na podstawie dotychczasowych badań układu MOC u ludzi można stwierdzić, że:

- a) CAS powoduje najczęściej obniżenie, rzadziej wzrost (Moulin, Collet, Morgon 1992; Nieschalk, Beneking, Stoll 1997; Abdala, Ma, Sininger 1999; Maison i Liberman 2000; Lisowska i in. 2002b) amplitudy emisji otoakustycznych wywołanych i spontanicznych oraz przesunięcie w fazie lub częstotliwości (Mott i in. 1989; Veillet, Collet, Duclaux 1991; Moulin, Collet, Duclaux 1993; Berlin i in. 1994; Collet i in. 1994; Williams i Brown 1995; Giraud i in. 1996; Lisowska i in. 2002b; Namysłowski i in. 2002; Lisowska i in. 2003),
- b) spektrum stymulacji kontralateralnej ma znaczący wpływ na wielkość supresji emisji otoakustycznych – im szersze spektrum, tym mocniejsze hamowanie; najmocniejszą supresję OAEs podczas CAS wywołuje BBN, słabszą NBN, a naj słabszą bodźce tonalne (Veillet, Collet, Duclaux 1991; Berlin i in. 1993b; Norman i Thornton 1993; Collet i in. 1994; Williams 1994; Maison, Micheyl, Collet 1997b, 1999b; Maison i in. 2000; Lilaonitkul, Backus, Guinan 2002; Lisowska i in. 2002b; Velenovsky i Glattke 2002),
- c) najmocniejszy kontralateralny efekt supresyjny występuje w paśmie częstotliwości 1–2 kHz, natomiast powyżej 4–6 kHz efekt supresyjny zanika i częściej występuje niewielki wzrost amplitudy OAEs podczas CAS (Moulin, Collet, Morgon 1992; Moulin, Collet, Duclaux 1993; Khalfa i in. 1997; Nieschalk, Beneking, Stoll 1997; Abdala, Ma, Sininger 1999; Morand i in. 2000b; Kim, Frisina, Frisina 2002; Lisowska i in. 2002b; Wagner i in. 2005),
- d) kontralateralny efekt supresyjny rośnie wraz ze wzrostem poziomu CAS, natomiast wraz ze wzrostem stymulacji ipsilateralnej (wywołującej OAEs) słabnie (Veillet, Collet, Duclaux 1991; Harrison i Burns 1993; Moulin, Collet, Duclaux 1993; Williams 1994; Hood i in. 1996; Veillet, Duverdy-Bertholon, Collet 1996; James, Mount, Harrison 2002; Wagner i in. 2005),
- e) tryb (liniowy lub nielinowy) prezentacji ipsilateralnego trzasku wywołującego OAEs nie wpływa w istotny sposób na wielkość efektu kontralateralnego (Namysłowski i in. 2002), natomiast częstość trzasku poniżej 20/s oraz powyżej 2000/s powoduje osłabienie lub zanik efektu eferentnego (Veillet, Collet, Duclaux 1991; Thornton i Slaven 1995),
- f) efekt kontralateralny, w przeciwieństwie do odruchu z mięśnia strzemiączkowego, jest specyficzny częstotliwościowo (Mott i in. 1989; Veillet, Collet, Duclaux 1991; Chery-Croze, Moulin, Collet 1993b; Williams i Brown 1995), występuje również dla bardzo niskich poziomów CAS (nawet poniżej 20 dB SL) (Berlin i in. 1993a) oraz ma bardzo krótką latencję (śr. 45 ms) (James, Mount, Harrison 2002; Smurzynski i in. 2003; James i in. 2005),
- g) metodą najbardziej czułą i precyzyjną w ocenie wielkości efektu kontralateralnego jest ocena zmian dynamicznych (zachodzących w czasie rzeczywistym) emisji otoakustycznych podczas CAS (Harrison i Burns 1993; James, Mount, Harrison 2002; Bassim i in. 2003; Smurzynski i in. 2003; James i in. 2005),
- h) efekt kontralateralny charakteryzuje się dość dużym rozrzutem międzyosobniczym (Veillet, Collet, Duclaux 1991; Collet i in. 1992; Micheyl i Collet 1996; Maison i in. 1997a) oraz, przy zachowaniu jednakowych warunków badań, dobrą powtarzalnością i małym rozrzutem śródosobniczym (Morand, Collet, Veillet 2000a; Di Girolamo i in. 2001; Wagner i in. 2005),
- i) czynność układu MOC jest modulowana przez korowe ośrodki słuchowe (Huffman i Henson 1990; Splanger i Warr 1991; Khalfa i in. 2001), w związku z czym występuje lateralizacja efektu kontralateralnego (u osób praworęcznych nieco mocniejszy jest efekt kontralateralny w uszach prawych) (Khalfa i Collet 1996; Khalfa i in. 1997; Khalfa i in. 1998; Morand i in. 2001; Morand-Villeneuve i in. 2005),
- j) efekt kontralateralny jest nieobecny lub słaby u wcześniaków, prawdopodobnie w związku z niedojrzałością układu słuchowego (Morlet i in. 1993; Abdala, Ma, Sininger 1999; Morlet i in. 2004; Chabert i in. 2006), oraz słabnie wraz z wiekiem, być może na skutek zmian degeneracyjnych zachodzących w przebiegu *presbycusis* (Castor i in. 1994; Parthasarathy 2001; Kim, Frisina, Frisina 2002; Jacobson i in. 2003).

Nie stwierdzono natomiast jednoznacznie, w jakim stopniu wiek wpływa na wielkość efektu kontralateralnego oraz czy istnieją różnice w czynności układu MOC u kobiet i mężczyzn. Kontrowersyjna jest również kwestia, czy poziom emisji otoakustycznych (bez CAS) nie wpływa w istotny sposób na wielkość efektu kontralateralnego (Philibert, Veillet, Collet 1998; Perrot i in. 1999; Kim, Frisina, Frisina 2002; Lisowska i in. 2005c). W ostatnich latach są prowadzone ponadto coraz szersze badania nad rolą układu MOC w procesie słyszenia u ludzi oraz nad wykorzystaniem testu eferentnego ślimaka jako obiektywnej metody diagnostycznej w praktyce klinicznej (Ryan, Kemp, Hinchcliffe 1991; Veillet i in. 1992; Prasher, Ryan, Luxon 1994; Khalfa i in. 1997; Veillet, Khalfa, Collet 1999; Di Girolamo i in. 2001; Hood i in. 2003; Jacobson i in. 2003).

ROLA UKŁADU OLIWKOWO-ŚLIMAKOWEGO PRZYŚRODKOWEGO

W świetle dotychczasowych badań dotyczących czynności układu MOC wiadomo, że odgrywa on istotną rolę w procesie słyszenia. Uważa się, że układ MOC: a) pełni funkcję ochronną komórek słuchowych zewnętrznych przed urazem akustycznym (Rajan 1988; Patuzzi i Thompson 1991; Rajan 1991; Takeyama i in. 1992; Rajan 1995; Reiter i Liberman 1995; Kujawa i Liberman 1997; Zheng i in. 1997a; Zheng i in. 1997b; Attanasio i in. 1999; Maison i Liberman 2000; Veillet i in. 2001; Maison i in. 2002; Kirk i Smith 2003; Wagner i in. 2005; Guinan 2006), b) sprawuje kontrolę nad wzmacniaczem ślimakowym, utrzymując ślimak w optymalnym stanie mechanicznym dla efektywnej czynności procesów aktywnych oraz poprawia dynamikę słyszenia (Gifford i Guinan 1983; Johnstone, Patuzzi, Yates 1986; Guinan i Gifford 1988; Guinan i Stankovic 1995), c) poprawia detekcję sygnału w szumie i rozumienie mowy w hałasie (Nieder i Nieder 1970; Winslow i Sachs 1988; Kawase i Liberman 1993; May, McQuone, Lavoie 1995; Guinan 1996; Micheyl i Collet 1996; Giraud i in. 1997; Maison i in. 1997a; Micheyl, Perrot, Collet 1997b; Sahley, Nador, Musiek 1997; Maison, Micheyl, Collet 1999a; Morlet i in. 2000; Kumar i Vanaja 2004; Muchnik i in. 2004; Harkrider i Smith 2005; Guinan 2006) oraz d) pośredniczy w procesie selektywnej uwagi (Lukas 1981; Avan i Bonfils 1992; Scharf i in. 1994). Najnowsze badania nad układem MOC wykazują ponadto, że za ochronną rolę przed urazem akustycznym odpowiedzialny jest efekt eferentny wolny, natomiast pozostałe funkcje są przypisywane efektowi

eferentnemu szybkiemu (Reiter i Liberman 1995; Guinan 2006).

W odróżnieniu od układu MOC, funkcja układu oliwkowo-ślimakowego bocznego (LOC) nie została, jak dotąd, poznana i wzbudza wiele kontrowersji. Przypuszcza się, że układ LOC, podobnie jak MOC, pełni funkcję ochronną przed urazem akustycznym (Darrow, Liberman, Maison 2006; Guinan 2006).

ZASTOSOWANIE KLINICZNE TESTU EFERENTNEGO ŚLIMAKA

W ścisłym związku z poznaną dotychczas rolą układu MOC pozostają badania nad potencjalnym zastosowaniem klinicznym testu eferentnego ślimaka, tj. oceny czynności układu MOC u ludzi. W licznych badaniach eksperymentalnych, prowadzonych na modelach zwierzęcych, jednoznacznie stwierdzono, że wielkość efektu eferentnego koreluje ze stopniem pohałasowego uszkodzenia słuchu, co oznacza, że uszy ze słabym efektem kontralateralnym są bardziej wrażliwe na uszkodzenia spowodowane hałasem (ang. *tender ears*) niż uszy, w których efekt kontralateralny jest mocny (ang. *tough ears*) (Zheng i in. 1997a; Zheng i in. 1997b; Maison i Liberman 2000; Zheng i in. 2000). W związku z tym test eferentny mógłby znaleźć zastosowanie w badaniach przesiewowych u ludzi w celu selekcji osób bardziej i mniej wrażliwych na uszkodzenia słuchu spowodowane hałasem. Niestety, badania prowadzone u ludzi nie potwierdziły tak jednoznacznej protekcyjnej roli układu MOC przed urazem akustycznym, w odróżnieniu od zwierząt (Collet i in. 1991). Zaobserwowano jedynie lepszy powrót do wartości wyjściowych przejściowego obniżenia progu słuchu (ang. *temporary threshold shift* – TTS) u osób z mocniejszym supresyjnym efektem kontralateralnym, co potwierdza udział układu MOC w redukcji uszkodzenia słuchu spowodowanego hałasem (Veillet i in. 2001; Wagner i in. 2005).

Na podstawie wielu badań klinicznych prowadzonych u ludzi stwierdzono, że niektóre schorzenia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego wpływają na czynność układu MOC (Ryan, Kemp, Hinchcliffe 1991; Collet i in. 1992; Berlin i in. 1993a; Berlin i in. 1994; Prasher, Ryan, Luxon 1994; Maurer i in. 1995; Veillet, Khalfa, Collet 1999; Abdala, Sininger, Starr 2000; Quaranta i in. 2000; Ferguson, O'Donoghue, Owen 2001; Hood i in. 2003). Zaburzenia jego funkcji w przebiegu schorzeń zlokalizowanych w obrębie nerwu przedsionkowo-ślimakowego lub tylnego i środkowego dołu czaszki mogą być skutkiem bezpośredniego uszkodzenia drogi eferentnej

(włókien pęczka Rasmussena) lub ucisku na pień mózgu na wysokości SOC. Droga nerwowa z jednego ślimaka, poprzez włókna aferentne, prowadzi impulsację do SOC w pniu mózgu i stąd drogą słuchową do ośrodków w płacie skroniowym, a włóknami MOCB do ślimaka po stronie przeciwnej. Włókna MOCB opuszczają pień mózgu, biegną następnie w obrębie nerwu przedsionkowego, dochodzą do kontralateralnego jądra ślimakowego i wnikają przez anastomozę przedsionkowo-ślimakową do ślimaka. Dlatego też wszelkie zmiany degeneracyjne, demielinizacyjne, naczyniowe, rozrostowe, pourazowe oraz przewodnictwa w obrębie nerwu przedsionkowo-ślimakowego lub pnia mózgu mogą wpływać na zaburzenia funkcji drogi eferentnej, co w konsekwencji prowadzi do zniesienia hamującej czynności układu eferentnego wobec aferentnej drogi słuchowej.

Wielu autorów jednoznacznie potwierdziło, że efekt kontralateralny (supresyjny) jest zredukowany lub nie występuje w ogóle (jedno- lub obustronnie) u pacjentów ze zmianą rozrostową w obrębie kąta mostowo-mózdkowego (nerwiak słuchowy, oponiak, torbiel skórzasta, *chondrosarcoma*, wrodzony perlak tylnego dołu czaszki), w następstwie uszkodzenia nerwu przedsionkowego lub/i ucisku guza na pień mózgu na wysokości SOC (Ryan, Kemp, Hinchcliffe 1991; Collet i in. 1992; Prasher, Ryan, Luxon 1994; Maurer i in. 1995; Veuillet, Khalfa, Collet 1999; Ferguson, O'Donoghue, Owen 2001; Hurley, Hurley, Berlin 2002). Stwierdzono ponadto, że wiele innych schorzeń OUN (zmiany demielinizacyjne w pniu mózgu, udar pnia mózgu, atrofia mostowo-mózdkowa, malformacje tętniczo-żylny, pourazowe uszkodzenia mózgu) może wpływać na czynność układu MOC (najczęściej obustronne osłabienie supresji), co świadczy o włączeniu w proces chorobowy drogi oliwkowo-ślimakowej (Ryan, Kemp, Hinchcliffe 1991; Morlet i in. 1993; Prasher, Ryan, Luxon 1994; Nolle i in. 1999; Veuillet, Khalfa, Collet 1999; Attias i in. 2005). Również zmiany czynnościowe, jak np. zaburzenia przewodnictwa (dysynchronia) w nerwie przedsionkowo-ślimakowym w przebiegu neuropatii słuchowej, wywołują znaczne zaburzenia funkcji układu MOC (najczęściej obustronny brak lub bardzo słaby efekt supresyjny) (Berlin i in. 1993a; Berlin i in. 1994; Starr i in. 1996; Abdala, Sininger, Starr 2000; Hood i in. 2003).

Przedstawione wyniki badań układu eferentnego ślimaka u pacjentów z różnymi patologiami pozaślimakowymi jednoznacznie potwierdzają kliniczną przydatność testu eferentnego jako dodatkowej, obiektywnej metody diagnostycznej

wśród testów audiologicznych, umożliwiającej ocenę stanu czynnościowego układu MOC oraz integracji ślimakowej (Ryan, Kemp, Hinchcliffe 1991; Prasher, Ryan, Luxon 1994; Veuillet, Khalfa, Collet 1999; Hood i in. 2003).

Di Girolamo i współpracownicy stwierdzili w badaniach u pacjentów z miastenią (*miastenia gravis* – MG), że zaburzona czynność układu MOC (brak supresyjnego efektu kontralateralnego) powraca wkrótce po podaniu odwracalnego inhibitora acetylocholinesterazy – bromku pirydostrygminy wywołującego wzrost stężenia acetylocholinyl (Di Girolamo i in. 2001). Patomechanizm odbudowy czynności układu MOC jest prawdopodobnie związany ze wzrostem poziomu acetylocholinyl – głównego neurotransmitera w układzie eferentnym ślimaka. Autorzy pracy sugerują, że test eferentny ślimaka może być zatem wykorzystywany do monitorowania efektywności leczenia pacjentów z MG (Di Girolamo i in. 2001).

Do czynników wpływających na funkcję układu MOC należy również wiek. W badaniach u ludzi wykazano, że supresyjny efekt kontralateralny słabnie wraz z wiekiem (Castor i in. 1994; Parthasarathy 2001; Quaranta, Debole, Di Girolamo 2001; Kim, Frisina, Frisina 2002; Jacobson i in. 2003). Jest nieobecny u wcześniaków, natomiast występuje u noworodków urodzonych o czasie (Morlet i in. 1993; Abdala, Ma, Sininger 1999; Morlet i in. 2004). Brak tego efektu u wcześniaków może wynikać z przejściowej niedojrzałości układu MOC (Abdala, Ma, Sininger 1999), natomiast jego osłabienie u osób starszych prawdopodobnie wiąże się z zachodzącymi w przebiegu *presbyacusis* zmianami degeneracyjnymi w obrębie układu słuchowego (Kim, Frisina, Frisina 2002; Jacobson i in. 2003). Osłabienie czynności układu MOC u osób starszych może po części tłumaczyć narastające wraz z wiekiem pogorszenie rozumienia mowy w hałasie (Parthasarathy 2001; Kim, Frisina, Frisina 2002; Jacobson i in. 2003). W związku z powyższym test eferentny ślimaka może stanowić dodatkowe narzędzie w diagnostyce *presbyacusis* (Jacobson i in. 2003).

Utrudnione rozumienie mowy w hałasie stanowi również jeden z częstych objawów występujących u dzieci z izolowanymi zaburzeniami rozwoju mowy i/lub uczenia. Na podstawie kilku przeprowadzonych badań klinicznych stwierdzono, że efekt kontralateralny jest u tych dzieci bardzo słaby, a więc zaburzona jest czynność układu MOC, co może częściowo tłumaczyć występujące u tych dzieci gorsze rozumienie mowy w hałasie (Veuillet, Khalfa, Collet 1999; Bar-Haim i in. 2004; Muchnik i in. 2004; Clarke i in. 2006).

Ponadto wielu autorów sugeruje, że dysfunkcja układu MOC może być powiązana z generacją szumów usznych, szczególnie tych, które pojawiają się w wyniku narażenia na hałas. Stwierdzono bowiem, że u pacjentów z szumami usznymi supresyjny efekt kontralateralny jest zredukowany (VeUILLET i in. 1992; Chery-Croze, Collet, Morgon 1993a; Chery-Croze i in. 1994a; Chery-Croze, Truy, Morgon 1994b; VeUILLET, Khalfa, Collet 1999) lub występuje duży rozrzut śródosobniczy efektu (Graham i Hazell 1994), a czasami nawet wzrost amplitudy otoemisji podczas CAS (Attias i in. 1996).

W pojedynczych doniesieniach wykazano ponadto, że u pacjentów z nadwrażliwością słuchową (*hyperacusis*) (Collet i in. 1992; Berlin, Goforth-Barter, Hood 1998) oraz u zawodowych muzyków (Micheyl, Carbonnel, Collet 1995; Micheyl i in. 1997a; Perrot i in. 1999) występuje zdecydowanie mocniejszy efekt supresyjny, co mogłoby świadczyć o wzmożonej czynności układu MOC w tych przypadkach.

WYNIKI BADAŃ WŁASNYCH UKŁADU OLIWKOWO-ŚLIMAKOWEGO PRZYŚRODKOWEGO U LUDZI

Na podstawie prowadzonych od 1999 r. w Katedrze i Oddziale Klinicznym Laryngologii w Zabrze SAM oraz we współpracy z Kliniką Otolaryngologii Uniwersytetu w Bazylei licznych badań własnych układu MOC u ludzi stwierdzono, że: a) dla emisji wywołanych (CEOAEs oraz DPOAEs) i spontanicznych (SOAEs) efekt supresyjny jest najmocniejszy podczas stymulacji kontralateralnej BBN, słabszy dla NBN i naj słabszy dla bodźców tonalnych (Lisowska i in. 2000a; Lisowska i in. 2002b), b) dla wszystkich typów emisji otoakustycznych supresyjny efekt kontralateralny rośnie wraz ze wzrostem poziomu CAS, a dla emisji wywołanych efekt supresyjny jest mocniejszy, gdy poziom stymulacji ipsilateralnej jest słabszy (Lisowska i in. 2002b), c) średni próg

kontralateralnego odruchu z mięśnia strzemiączkowego dla BBN wynosi 75 ± 7 dB SPL, w związku z czym nie należy stosować stymulacji kontralateralnej szumem powyżej 65 dB SPL (Lisowska i in. 2005c), d) najmocniejszy efekt supresyjny występuje dla SOAEs, słabszy dla CEOAEs (zarówno w trybie liniowym, jak i nieliniowym), a naj słabszy dla DPOAEs (Lisowska i in. 2003; Smurzynski i in. 2003; Lisowska i in. 2005c), e) efekt kontralateralny jest najmocniejszy w paśmie 1–2 kHz i słabnie wraz ze wzrostem częstotliwości, a powyżej 4 kHz efekt supresyjny często zanika lub występuje wzrost amplitudy emisji otoakustycznych podczas CAS (tzw. wzmocnienia) (Lisowska i in. 2000a; Lisowska i in. 2002b; Lisowska i in. 2003), f) najprostszą techniką oceny efektu eferentnego jest analiza globalna (analiza *off-line*) z zastosowaniem metody subtrakcji względnej (Lisowska i in. 2002b; Lisowska i in. 2005c), g) najprecyzyzniejszą metodą oceny efektu kontralateralnego jest analiza zmian dynamicznych (zachodzących w czasie rzeczywistym) emisji otoakustycznych podczas CAS (analiza *on-line*) (Smurzynski i in. 2003; Lisowska i Namysłowski 2006), h) metoda zmian dynamicznych pozwala dodatkowo na ocenę zjawisk czasowych zachodzących podczas CAS oraz umożliwia obliczenie latencji efektu kontralateralnego (Smurzynski i in. 2003; Lisowska i Namysłowski 2006), i) czynność układu MOC jest zaburzona u pacjentów z niektórymi schorzeniami ośrodkowego układu nerwowego (Lisowska, Anioł-Borkowska, Namysłowski 2005a; Lisowska i in. 2005b; Lisowska i Namysłowski 2006), j) wielkość efektu kontralateralnego słabnie wraz z wiekiem u osób z prawidłowym słuchem w audiometrii tonalnej (Lisowska i in. 2014), k) wyjściowy poziom emisji otoakustycznych wpływa na wielkość efektu kontralateralnego (im wyższy poziom emisji otoakustycznych wywołanych, tym mocniejszy supresyjny efekt MOC) (Lisowska i in. 2014). ●

PIŚMIENNICTWO

- Abdala C., Ma E., Sinynger Y.S. (1999) Maturation of medial efferent system function in humans. *J. Acoust. Soc. Am.* 105, 2392-2402.
- Abdala C., Sinynger Y.S., Starr A. (2000) Distortion product otoacoustic emission suppression in subjects with auditory neuropathy. *Ear Hear* 21, 542-553.
- Altschuler R., Bobbin R., Hoffman D. (1986) *Neurobiology of hearing: the cochlea*. New York: Raven Press.
- Ashmore J.F. (1987) A fast motile response in guinea-pig outer hair cells: the cellular basis of the cochlear amplifier. *J. Physiol.* 388, 323-347.
- Attanasio G., Barbara M., Buongiorno G. i in. (1999) Protective effect of the cochlear efferent system during noise exposure. *Ann. NY Acad. Sci.* 884, 361-367.
- Attias J., Bresloff I., Furman V. (1996) The influence of the efferent auditory system on otoacoustic emissions in noise induced tinnitus: clinical relevance. *Acta Otolaryngol.* 116, 534-539.
- Attias J., Zwecker-Lazar I., Nageris B., Keren O., Groswasser Z. (2005) Dysfunction of the auditory efferent system in patients with traumatic brain injuries with tinnitus and hyperacusis. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 16, 117-126.
- Avan P., Bonfils P. (1992) Analysis of possible interactions of an attentional task with cochlear micromechanics. *Hear Res.* 57, 269-275.
- Backus B.C., Guinan J.J., Jr. (2006) Time-course of the human

- medial olivocochlear reflex. *J. Acoust. Soc. Am.* 119, 2889-2904.
- Bar-Haim Y., Henkin Y., Ari-Even-Roth D., Tetin-Schneider S., Hildesheimer M., Muchnik C. (2004) Reduced auditory efferent activity in childhood selective mutism. *Biol. Psychiatry* 55, 1061-1068.
 - Bassim M.K., Miller R.L., Buss E., Smith D.W. (2003) Rapid adaptation of the 2f1-f2 DPOAE in humans: binaural and contralateral stimulation effects. *Hear Res.* 182, 140-152.
 - Berlin C., Goforth-Barter L., Hood L. (1998) Some hyperacusics show abnormally strong efferent suppression of TEOAE. *Association for Research in Otolaryngology Abstr.*, 297.
 - Berlin C.I., Hood L.J., Cecola R.P., Jackson D.F., Szabo P. (1993a) Does type I afferent neuron dysfunction reveal itself through lack of efferent suppression? *Hear Res.* 65, 40-50.
 - Berlin C.I., Hood L.J., Hurley A., Wen H. (1994) The First Jerger Lecture. Contralateral suppression of otoacoustic emissions: an index of the function of the medial olivocochlear system. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 110, 3-21.
 - Berlin C.I., Hood L.J., Wen H. i in. (1993b) Contralateral suppression of non-linear click-evoked otoacoustic emissions. *Hear Res.* 71, 1-11.
 - Bilger R.C., Matthies M.L., Hammel D.R., Demorest M.E. (1990) Genetic implications of gender differences in the prevalence of spontaneous otoacoustic emissions. *J. Speech Hear Res.* 33, 418-432.
 - Blanchet C., Erostequi C., Sugawara M., Dulon D. (1996) Acetylcholine-induced potassium current of guinea pig outer hair cells: its dependence on a calcium influx through nicotinic-like receptors. *J. Neurosci.* 16, 2574-2584.
 - Bonfils P. (1989) Spontaneous otoacoustic emissions: clinical interest. *Laryngoscope* 99, 752-756.
 - Bootman M.D., Berridge M.J. (1995) The elemental principles of calcium signaling. *Cell* 83, 675-678.
 - Brownell W.E. (1990) Outer hair cell electromotility and otoacoustic emissions. *Ear Hear* 11, 82-92.
 - Brownell W.E., Bader C.R., Bertrand D., de Ribaupierre Y. (1985) Evoked mechanical responses of isolated cochlear outer hair cells. *Science* 227, 194-196.
 - Buki B., Wit H.P., Avan P. (2000) Olivocochlear efferent vs. middle-ear contributions to the alteration of otoacoustic emissions by contralateral noise. *Brain Res.* 852, 140-150.
 - Buno W., Jr. (1978) Auditory nerve fiber activity influenced by contralateral ear sound stimulation. *Exp. Neurol.* 59, 62-74.
 - Burns E.M., Arehart K.H., Campbell S.L. (1992) Prevalence of spontaneous otoacoustic emissions in neonates. *J. Acoust. Soc. Am.* 91, 1571-1575.
 - Burns E.M., Strickland E.A., Tubis A., Jones K. (1984) Interactions among spontaneous otoacoustic emissions. I. Distortion products and linked emissions. *Hear Res.* 16, 271-278.
 - Castor X., Veuillet E., Morgon A., Collet L. (1994) Influence of aging on active cochlear micromechanical properties and on the medial olivocochlear system in humans. *Hear Res.* 77, 1-8.
 - Chabert R., Guitton M.J., Amram D. i in. (2006) Early maturation of evoked otoacoustic emissions and medial olivocochlear reflex in preterm neonates. *Pediatr. Res.* 59, 305-308.
 - Chery-Croze S., Collet L., Morgon A. (1993a) Medial olivocochlear system and tinnitus. *Acta Otolaryngol.* 113, 285-290.
 - Chery-Croze S., Moulin A., Collet L. (1993b) Effect of contralateral sound stimulation on the distortion product 2f1-f2 in humans: evidence of a frequency specificity. *Hear Res.* 68, 53-58.
 - Chery-Croze S., Moulin A., Collet L., Morgon A. (1994a) Is the test of medial efferent system function a relevant investigation in tinnitus? *Br. J. Audiol.* 28, 13-25.
 - Chery-Croze S., Truy E., Morgon A. (1994b) Contralateral suppression of transiently evoked otoacoustic emissions and tinnitus. *Br. J. Audiol.* 28, 255-266.
 - Clarke E.M., Ahmmed A., Parker D., Adams C. (2006) Contralateral suppression of otoacoustic emissions in children with specific language impairment. *Ear Hear* 27, 153-160.
 - Cody A.R., Johnstone B.M. (1982) Acoustically evoked activity of single efferent neurons in the guinea pig cochlea. *J. Acoust. Soc. Am.* 72, 280-282.
 - Collet L. (1993) Use of otoacoustic emissions to explore the medial olivocochlear system in humans. *Br. J. Audiol.* 27, 155-159.
 - Collet L., Kemp D.T., Veuillet E., Duclaux R., Moulin A., Morgon A. (1990a) Effect of contralateral auditory stimuli on active cochlear micro-mechanical properties in human subjects. *Hear Res.* 43, 251-261.
 - Collet L., Morgon A., Veuillet E., Gartner M. (1991) Noise and medial olivocochlear system in humans. *Acta Otolaryngol.* 111, 231-233.
 - Collet L., Moulin A., Gartner M., Morgon A. (1990b) Age-related changes in evoked otoacoustic emissions. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 99, 993-997.
 - Collet L., Veuillet E., Bene J., Morgon A. (1992) Effects of contralateral white noise on click-evoked emissions in normal and sensorineural ears: towards an exploration of the medial olivocochlear system. *Audiology* 31, 1-7.
 - Collet L., Veuillet E., Moulin A. i in. (1994) Contralateral auditory stimulation and otoacoustic emissions: a review of basic data in humans. *Br. J. Audiol.* 28, 213-218.
 - Cooper N.P., Guinan J.J., Jr. (2003) Separate mechanical processes underlie fast and slow effects of medial olivocochlear efferent activity. *J. Physiol* 548, 307-312.
 - Dallos P. (1985) Response characteristics of mammalian cochlear hair cells. *J. Neurosci.* 5, 1591-1608.
 - Dallos P. (1992) The active cochlea. *J. Neurosci.* 12, 4575-4585.
 - Darrow K., Liberman M., Maison S. (2006) Selective removal of lateral olivocochlear efferents causes increased vulnerability to acute acoustic injury. *Association for Research in Otolaryngology Abstr.*, 297.
 - Davis H. (1961) Some principles of sensory receptor action. *Physiol. Rev.* 41, 391-416.
 - Davis H. (1983) An active process in cochlear mechanics. *Hear Res.* 9, 79-90.
 - De Ceulaer G., Yperman M., Daemers K. i in. (2001) Contralateral suppression of transient evoked otoacoustic emissions: normative data for a clinical test set-up. *Otol. Neurotol.* 22, 350-355.
 - Di Girolamo S., d'Ecclesia A., Quaranta N., Garozzo A., Evoli Paludetti G. (2001) Effects of contralateral white noise stimulation on distortion product otoacoustic emissions in myasthenic patients. *Hear Res.* 162, 80-84.
 - Dolan D., Nuttall A. (1994) Basilar membrane movement evoked by sounds is altered by electrical stimulation of the crossed olivocochlear bundle. *Association for Research in Otolaryngology Abstr.*, s. 89.
 - Dolan D.F., Guo M.H., Nuttall A.L. (1997) Frequency-dependent enhancement of basilar membrane velocity during olivocochlear bundle stimulation. *J. Acoust. Soc. Am.* 102, 3587-3596.
 - Dunkley K.T., Dreisbach L.E. (2004) Gender effects on high frequency distortion product otoacoustic emissions in humans. *Ear Hear* 25, 554-564.
 - Engdahl B. (2002) Otoacoustic emissions in the general adult population of Nord-Trøndelag, Norway: I. Distributions by age, gender, and ear side. *Int. J. Audiol.* 41, 64-77.
 - Eybalin M., Pujol R. (1989) Cochlear neuroactive substances. *Arch. Otorhinolaryngol.* 246, 228-234.
 - Ferguson M.A., O'Donoghue G.M., Owen V. (2001) Contralateral suppression of transient evoked otoacoustic emissions in patients with cerebello-pontine angle tumor. *Ear Hear* 22, 173-181.
 - Fex J. (1959) Augmentation of cochlear microphonic by stimulation of efferent fibres to the cochlea; preliminary report. *Acta Otolaryngol.* 50, 540-541.

- Flock A. (1980) Contractile proteins in hair cells. *Hear Res* 2, 411-412.
- Franklin D.J., McCoy M.J., Martin G.K., Lonsbury-Martin B.L. (1992) Test/retest reliability of distortion-product and transiently evoked otoacoustic emissions. *Ear Hear* 13, 417-429.
- Fritze W. (1988) Spontaneous otoacoustic emissions: their structure and temporal fluctuation. *Abs. Int. Symp. Clinical Applications of Otoacoustic Emissions, Montpellier Abstr.*, 230-232.
- Galambos R. (1956) Suppression of auditory nerve activity by stimulation of efferent fibers to cochlea. *J. Neurophysiol.* 19, 424-437.
- Gifford M.L., Guinan J.J., Jr. (1983) Effects of crossed-olivocochlear-bundle stimulation on cat auditory nerve fiber responses to tones. *J. Acoust. Soc. Am.* 74, 115-123.
- Gifford M.L., Guinan J.J., Jr. (1987) Effects of electrical stimulation of medial olivocochlear neurons on ipsilateral and contralateral cochlear responses. *Hear Res* 29, 179-194.
- Giraud A.L., Collet L., Chery-Croze S., Magnan J., Chays A. (1995) Evidence of a medial olivocochlear involvement in contralateral suppression of otoacoustic emissions in humans. *Brain Res.* 705, 15-23.
- Giraud A.L., Garnier S., Micheyl C., Lina G., Chays A., Chery-Croze S. (1997) Auditory efferents involved in speech-in-noise intelligibility. *NeuroReport* 8, 1779-1783.
- Giraud A.L., Perrin E., Chery-Croze S., Chays A., Collet L. (1996) Contralateral acoustic stimulation induces a phase advance in evoked otoacoustic emissions in humans. *Hear Res.* 94, 54-62.
- Glowatzki E., Fuchs P.A. (2000) Cholinergic synaptic inhibition of inner hair cells in the neonatal mammalian cochlea. *Science* 288, 2366-2368.
- Graham R.L., Hazell J.W. (1994) Contralateral suppression of transient evoked otoacoustic emissions: intra-individual variability in tinnitus and normal subjects. *Br. J. Audiol.* 28, 235-245.
- Guinan J. (1996) Physiology of olivocochlear efferents. W: P. Dallos (red.), *The cochlea*. New York: Springer-Verlag, 435-502.
- Guinan J. (2006) Olivocochlear efferent effect in mammals. *Association for Research in Otolaryngology Abstr.*, s. 169.
- Guinan J., Cooper N. (2005) Medial olivocochlear efferent inhibition of basilar-membrane click responses. *Association for Research in Otolaryngology Abstr.*, 340.
- Guinan J., Stankovic K. (1995) Medial olivocochlear efferent inhibition of auditory-nerve firing mediated by changes in endocochlear potential. *Association for Research in Otolaryngology Abstr.*, 172.
- Guinan J.J., Jr., Backus B.C., Lilaonitkul W., Aharonson V. (2003) Medial olivocochlear efferent reflex in humans: otoacoustic emission (OAE) measurement issues and the advantages of stimulus frequency OAEs. *J. Assoc. Res. Otolaryngol.* 4, 521-540.
- Guinan J.J., Jr., Gifford M.L. (1988) Effects of electrical stimulation of efferent olivocochlear neurons on cat auditory-nerve fibers. I. Rate-level functions. *Hear Res.* 33, 97-113.
- Guinan J.J., Jr., Lin T., Cheng H. (2005) Medial-olivocochlear-efferent inhibition of the first peak of auditory-nerve responses: evidence for a new motion within the cochlea. *J. Acoust. Soc. Am.* 118, 2421-2433.
- Guinan J.J., Jr., Warr W.B., Norris B.E. (1983) Differential olivocochlear projections from lateral versus medial zones of the superior olivary complex. *J. Comp. Neurol.* 221, 358-370.
- Guinan J.J., Jr., Warr W.B., Norris B.E. (1984) Topographic organization of the olivocochlear projections from the lateral and medial zones of the superior olivary complex. *J. Comp. Neurol.* 226, 21-27.
- Hajduk A., Lisowska G., Namysłowski G., Szprynger K., Szczepańska M., Widziszowska A. (2006) Ocena narządu słuchu u dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek. *Otolaryngol. Pol.* 60, 61-66.
- Harkrider A.W., Smith S.B. (2005) Acceptable noise level, phoneme recognition in noise, and measures of auditory efferent activity. *J. Am. Acad. Audiol.* 16, 530-545.
- Harris F.P., Lonsbury-Martin B.L., Stagner B.B., Coats A.C., Martin G.K. (1989) Acoustic distortion products in humans: systematic changes in amplitudes as a function of f2/f1 ratio. *J. Acoust. Soc. Am.* 85, 220-229.
- Harris F.P., Probst R., Xu L. (1992) Suppression of the 2f1-f2 otoacoustic emission in humans. *Hear Res.* 64, 133-141.
- Harrison W.A., Burns E.M. (1993) Effects of contralateral acoustic stimulation on spontaneous otoacoustic emissions. *J. Acoust. Soc. Am.* 94, 2649-2658.
- Hauser R. (1995) *Anwendung otoakustischer Emissionen: ein Kompendium für Klinik und Praxis*. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag.
- Hood L., Hurley A., Wen H., Berlin C., Jackson D. (1993) A new view of contralateral suppression of transient evoked otoacoustic emissions. *Association for Research in Otolaryngology Abstr.*, 102.
- Hood L.J. (1999) A review of objective methods of evaluating auditory neural pathways. *Laryngoscope* 109, 1745-1748.
- Hood L.J., Berlin C.I., Bordelon J., Rose K. (2003) Patients with auditory neuropathy/dys-synchrony lack efferent suppression of transient evoked otoacoustic emissions. *J. Am. Acad. Audiol.* 14, 302-313.
- Hood L.J., Berlin C.I., Hurley A., Cecola R.P., Bell B. (1996) Contralateral suppression of transient-evoked otoacoustic emissions in humans: intensity effects. *Hear Res.* 101, 113-118.
- Hotz M.A., Harris F.P., Probst R. (1994) Otoacoustic emissions: an approach for monitoring aminoglycoside-induced ototoxicity. *Laryngoscope* 104, 1130-1134.
- Hotz M.A., Probst R., Harris F.P., Hauser R. (1993) Monitoring the effects of noise exposure using transiently evoked otoacoustic emissions. *Acta Otolaryngol.* 113, 478-482.
- Huffman R.F., Henson O.W., Jr. (1990) The descending auditory pathway and acousticomotor systems: connections with the inferior colliculus. *Brain Res. Rev.* 15, 295-323.
- Hurley R.M., Hurley A., Berlin C.I. (2002) The effect of midline petrous apex lesions on tests of afferent and efferent auditory function. *Ear Hear* 23, 224-234.
- Innitzer J., Ehrenberger K. (1977) Functional evidence of efferent nerve endings in the human inner ear. W: M. Portmann, J. Arans (red.), *Inner Ear Biology*, t. 68., s. 137-143.
- Jacobson M., Kim S., Romney J., Zhu X., Frisina R.D. (2003) Contralateral suppression of distortion-product otoacoustic emissions declines with age: a comparison of findings in CBA mice with human listeners. *Laryngoscope* 113, 1707-1713.
- James A.L., Harrison R.V., Pienkowski M., Dajani H.R., Mount R.J. (2005) Dynamics of real time DPOAE contralateral suppression in chinchillas and humans. *Int. J. Audiol.* 44, 118-129.
- James A.L., Mount R.J., Harrison R.V. (2002) Contralateral suppression of DPOAE measured in real time. *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.* 27, 106-112.
- Johnstone B.M., Patuzzi R., Yates G.K. (1986) Basilar membrane measurements and the travelling wave. *Hear Res.* 22, 147-153.
- Katz E., Elgoyhen A.B., Gomez-Casati M.E. i in. (2004) Developmental regulation of nicotinic synapses on cochlear inner hair cells. *J. Neurosci.* 24, 7814-7820.
- Kawase T., Liberman M.C. (1993) Antimasking effects of the olivocochlear reflex. I. Enhancement of compound action potentials to masked tones. *J. Neurophysiol.* 70, 2519-2532.
- Kemp D., Ryan S. (1993) The use of transient evoked otoacoustic emissions in neonatal hearing screening programs. *Seminars in Hearing* 14, 30-45.

Dalszy ciąg piśmiennictwa na stronie 171–175

TRACHEOTOMIA CHIRURGICZNA I PRZEZSKÓRNA

– czy możliwe jest porównywanie obu technik?

prof. dr hab. med. Maciej Misiołek, dr med. Paweł Sowa, mgr Michał Szlęzak

SURGICAL AND PERCUTANEOUS TRACHEOTOMY
– is it possible to compare both techniques?

Surgical tracheotomy is a well known procedure used widely for over a hundred years. In late 90's a new procedure – percutaneous tracheotomy has been proposed. Nowadays both techniques has their supporters, however each of them is dedicated for a special groups of patients. The comparison of those procedures was carried out by some authors based on the costs, complications or effectiveness. The main question remains: Is it possible to compare directly two alternative procedures of tracheotomy due to different indications, patients population and department specificity. Majority of published articles concerning the comparison of surgical and percutaneous tracheotomy are of low level of evidence. It is still hard to conduct adequately powered, well-controlled, multicenter randomized trials involving this problem. Coming to conclusions, we stay that the proper patient qualification, postoperative care and close cooperation between laryngologists and anaesthesiologists should guarantee final success.

(Mag. ORL, 2014, 52, XIII, 157–159)

Key words:

surgical, percutaneous, tracheotomy, complications, outcome

Tracheotomia jest zabiegiem polegającym na przecięciu ściany tchawicy i wprowadzeniu do jej światła rurki tracheotomijnej. Ta technika operacyjna jest znana i stosowana od kilkuset lat. Jeśli zabieg wykonuje się po wcześniejszym wypreparowaniu tkanek (tkanki podskórnej, powięzi szerokiej szyi, mięśni przedkrtaniowych i gruczołu tarczowego), mówimy o chirurgicznej lub klasycznej tracheotomii, przeprowadzanej przez laryngologów i chirurgów (Pappas i in. 2011). Tracheotomia przezskórna natomiast jest techniką młodą, zapoczątkowaną w latach pięćdziesiątych XX wieku (Myers, Haupt, Shearburn 1965). Doskonalono ją przez lata i wprowadzano kolejne jej odmiany i modyfikacje. Tak w 1985 r. wykreowano technikę Ciaglia, przezkrtaniową technikę Griggsa w 1990 r., kombinację Ciaglia z Blue Rhino w 2000 r. i Percu Twist w 2002 r. (Ciaglia, Firsching, Syniec 1985; Griggs i in. 1990; Byhahn i in. 2000; Byhahn i in. 2002). Stawowi ona alternatywę dla tracheotomii klasycznej w niektórych tylko przypadkach (głównie chorych w oddziałach intensywnej opieki medycznej). Technika ta rozwinęła się jako procedura mniej kosztowna, pochłaniająca mniej czasu i niewymagająca warunków sali operacyjnej oraz udziału laryngologa lub chirurga (Pappas i in. 2011).

Tracheotomię jako operację należy w ogóle rozpatrywać w dwóch kategoriach. Po pierwsze jako zabieg planowy, umożliwiający dobry dostęp do krtani przed operacjami wewnątrz krtani, jako zabezpieczenie w trakcie radioterapii z powodu raka krtani w celu uniknięcia nagłej duszności w wyniku odczynu popromiennego, czy też w przypadku konieczności przedłużonej wentylacji mechanicznej. Po drugie jako operację ratującą życie, a więc wykonywaną w chwili zagrożenia niedrożnością dróg oddechowych powyżej tchawicy. Przykładami takiej sytuacji mogą być: obrzęk krtani w przebiegu procesu zapalnego, nowotworowego, odczyn alergiczny w obrębie krtani, obustronne porażenie fałdów głosowych, ciało obce zamykające światło krtani, rozległe urazy szyi ze złamaniem czy zmiążdżeniem krtani etc.

Katedra i Oddział Kliniczny Otorynolaryngologii
i Onkologii Laryngologicznej w Zabrze Śląskiego
Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Grzegorz
Namysłowski
ul. Curie-Skłodowskiej 10, 41-800 Zabrze

Alternatywą dla zabiegu tracheotomii może być intubacja lub konikotomia, czyli nacięcie skóry i więzadła pierścienno-tarczowego i wprowadzenie tą drogą rurki tracheotomijnej lub innej. Takie postępowanie jest oczywiście tylko rozwiązaniem doraźnym, które wymusza w późniejszym okresie wykonanie tracheotomii. Wiąże się to z zagrażającymi konsekwencjami w postaci zwężenia górnych dróg oddechowych na poziomie krtani. Przedłużona intubacja może skutkować zwężeniem podgłośniowym wskutek długotrwałego ucisku mankieta uszczelniającego rurkę tracheotomijną na tę okolicę, natomiast konikotomia zawsze niesie ryzyko zwężenia, dlatego uznaje się ją wyłącznie za rozwiązanie doraźne. Tracheotomię wykonuje się w warunkach szpitalnych, natomiast intubację czy konikotomię można wykonać na miejscu zdarzenia, w karetce etc.

O ile w stosunku do tracheotomii klasycznej nie znajdujemy przeciwwskazań, jeśli rozważamy jej wykonanie w trybie pilnym, o tyle wskazania do tracheotomii przezskórnej są ściśle określone. Znajduje ona zastosowanie głównie w oddziałach intensywnej opieki medycznej u chorych wymagających dłuższego okresu sztucznej wentylacji. Powszechnie przyjmuje się, że nie należy stosować tej procedury w schorzeniach nowotworowych, u dzieci poniżej 12 roku życia i w sytuacjach nagłego zagrożenia życia, po stwierdzeniu obecności powiększonej tarczycy lub guza na szyi, w znacznej otyłości, wcześniejszej operacji w tej okolicy anatomicznej (Friedman i in. 1996).

Trudno zatem dokonać bezpośredniego porównania obu procedur pod kątem przydatności, rodzaju i częstości występowania powikłań, chociaż wielu autorów próbuje przeprowadzić taką analizę. Obie procedury są w wielu sytuacjach wybawieniem dla chorego, pod warunkiem prawidłowej kwalifikacji oraz dobrego przygotowania merytorycznego i sprzętowego zespołu. Stanowią one jednak wynik procedur wykonywanych w różnych warunkach, zwykle w innych grupach chorych. Należy jednak analizować powikłania obu tych technik, by w przyszłości móc ich unikać. Po pierwsze trzeba się zawsze zastanowić nad bezwzględną koniecznością tracheotomii w sytuacjach dyskusyjnych, mając na uwadze możliwość powikłań morfologicznych (krwawienie, zakażenie rany, zwężenie w obrębie górnych dróg oddechowych etc.), a także konsekwencji psychicznych dla chorego. Decyzja o założeniu i pozostawieniu w tchawicy rurki tracheotomijnej jest i zawsze będzie dużym dylematem dla chorego. Nawet jeśli ma to w założeniu wymiar jedynie przejściowy, nie można nigdy zapewnić

chorego i dać gwarancję tylko czasowego rozwiązania. Jest wiele sytuacji, w których można by się pokusić o zamiennie zastosowanie tracheotomii klasycznej i przezskórnej. Według większości autorów nie ma jednoznacznych kryteriów wskazujących na konieczność zastosowania jednej bądź drugiej metody: „...there are still several dogmatic opinions against or in favor of each method and many prefer one against the other, based on personal experience rather than evidence, and the debate still continues...” (Pappas i in. 2011).

W każdym przypadku wykonywania obu procedur warunkiem koniecznym jest dobra współpraca i zrozumienie pomiędzy laryngologiem i anesteziologiem. One właśnie dają szansę na prawidłowe wykonanie zabiegu i właściwą opiekę pooperacyjną. Tylko wzorowa współpraca w ramach tych dwóch zespołów może chronić bądź minimalizować narażenie na powikłania. Właściwy dobór samej metody operacji, dobór rozmiaru rurki tracheotomijnej (jej średnica i długość), wymiana rurki „Portex” na tradycyjną w pierwszej dobie po operacji (jeśli chory nie jest sztucznie wentylowany), kontrola ciśnienia w mankiecie rurki i stosowanie rurek dwumankietowych u chorych pozostających na respiratorze „sztucznie wentylowanych lub oddychających za pomocą respiratora” są podstawowymi warunkami powodzenia pooperacyjnego i zmniejszenia ryzyka powikłań.

Niezależnie od stosowanej metody należy pamiętać o trzech istotnych miejscach, które mogą mieć wpływ na wystąpienie powikłania, tj. a) miejsce nacięcia tchawicy – jego rodzaj (cięcie pionowe, poziome, wycięcie okienka w przedniej ścianie tchawicy), b) okolica ucisku mankieta na ścianę tchawicy oraz c) okolica tchawicy, gdzie kończy się rurka tchawicza, która może drażnić jej przednią ścianę i powodować zwężające bliznowacenie w tej okolicy (Namysłowski i in. 1999).

Obie opisane techniki tracheotomii chirurgicznej i przezskórnej wykonuje się w tym samym celu. Dedykowane są nieco różnym grupom chorych. Czy zatem można porównywać te dwie procedury? Na pewno można dość precyzyjnie wyliczyć koszty i czasochłonność obu technik. Możliwe jest spojrzenie na nie przez pryzmat powikłań, ale w kontekście ich liczby po wykonanych zabiegach. Nawet przy bardzo optymistycznych doniesieniach zwolenników tracheotomii przezskórnej liczba powikłań zawsze jest większa w ich przypadku, chociaż nie wszyscy autorzy do końca się z tym godzą. Brak wglądu do wnętrza tchawicy (z wyjątkiem tracheotomii

Fantoniego) w trakcie zabiegu zwiększa ryzyko powikłania w postaci uszkodzenia tylnej ściany tchawicy, czego niemal nie spotyka się podczas tracheotomii chirurgicznej.

Ze względu na selekcję chorych do tracheotomii przezskórnej niwelujemy znacznie zagrożenie krwawienia śródoperacyjnego, aczkolwiek nie wykluczamy go całkowicie. W przypadku jego pojawienia się koniecznością może się stać chirurgiczne otwarcie ze względu na trudny wgląd w pole operacyjne (Bowen i in. 2001).

Higgins i Punthakee twierdzą, że powikłania po obu rodzajach tracheotomii, w postaci zwężeń podgłośniowych, zaburzeń wentylacyjnych, krwawień i zgonów, są porównywalne (Higgins i Punthakee 2007). Delaney i współpracownicy wskazują na wyższość tracheotomii przezskórnej nad chirurgiczną w zakresie istotnie rzadziej pojawiających się infekcji miejsca operowanego (Delaney, Bagshaw, Nalos 2006). Friedman i współpracownicy dokumentują niższe koszty i mniejsze zaangażowanie logistyczno-organizacyjne w tracheotomie przezskórne (Friedman i in. 1996). Porównania w jakimkolwiek zakresie można dokonywać jedynie na podstawie *evidence-based medicine*, co jest prawie niemożliwe ze względu na nieco różne wskazania dla obu opisywanych zabiegów. To sprawia, że trudno zaplanować kontrolowane, randomizowane, wielośrodkowe, prospektywne badania w tym zakresie.

Same tylko opinie ekspertów, obserwacje kliniczne, opisy przypadków są niewystarczające dla w pełni wiarygodnego ustalenia różnic pomiędzy tracheotomią chirurgiczną a przezskórną pod względem skuteczności, odsetka powikłań etc. (Straus i Sackett 1998; Delaney i in. 2005; Gysin i in. 1999; Pappas i in. 2011).

Możliwość obiektywnego porównania tych dwóch procedur rysuje się po włączeniu do badań chorych oddziałów intensywnej terapii, gdzie przekrój chorych, wskazania do operacji i opieka może być porównywalna. Niełatwo jednak w dzisiejszej dobie powszechnego zastosowania tracheotomii przezskórnej w OIT wykonywać tracheotomię chirurgiczną tylko dla celów porównawczych. W większości dostępnych prac analizujących przydatność tracheotomii w OIT autorzy podkreślają krótszy czas zabiegu i mniejsze koszty (ze względu na operację przy łóżku chorego) na korzyść tracheotomii przezskórnej (Cheung i Napolitano 2014; Amin i in. 2014). Porównanie tych dwóch procedur w innym zestawieniu niż na użytek oddziałów intensywnej terapii wydaje się bezzasadne i wręcz niemożliwe.

Obie procedury służą ratowaniu życia, są codzienną praktyką w repertuarze laryngologów, anestezjologów i chirurgów, a stałe doskonalenie technik operacyjnych i wzbogacanie instrumentarium służy ciężko chorym pacjentom. ●

PIŚMIENNICTWO

- Amin M., Hasanloei V., Mahoori A., Bazzazi A.M., Golzari S.E.J., Karami T. (2014) Percutaneous dilatational tracheostomy and surgically created tracheostomy J. Cardiovasc. Thorac. Res. 6(1), 43-46.
- Bowen C.P., Whitney L.R., Truwit J.D., Durbin C.G., Moore M.M. (2001) Comparison of safety and cost of percutaneous versus surgical tracheostomy. Am. Surg. 67(1), 54-60.
- Byhahn C., Westphal K., Meininger D., Gürke B., Kessler P., Lischke V. (2002) Single-dilator percutaneous tracheostomy: a comparison of PercuTwist and Ciaglia Blue Rhino techniques. Intensive Care Medicine 28, 1262-1266.
- Byhahn C., Wilke H.J., Halbig S., Lischke V., Westphal K. (2000) Percutaneous tracheostomy: ciaglia blue rhino versus the basic ciaglia technique of percutaneous dilational tracheostomy. Anesth. Analg. 91, 882-886.
- Cheung N.H., Napolitano L.M. (2014) Tracheostomy: epidemiology, indications, timing, technique and outcomes. Respir. Care 59(6), 895-919.
- Ciaglia P., Firsching R., Syniec C. (1985) Elective percutaneous dilational tracheostomy. A new simple bedside procedure; preliminary report. Chest 87, 715-9.
- Delaney A., Bagshaw S.M., Ferland A., Manns B., Laupland K.B., Doig C.J. (2005) A systematic evaluation of the quality of meta-analyses in the critical care literature. Crit. Care 9, 575-582.
- Delaney A., Bagshaw S.M., Nalos M. (2006) Percutaneous dilational tracheostomy versus surgical tracheostomy in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. Crit. Care 10, 55.
- Friedman Y., Fildes J., Mizock B., Samuel J., Patel S., Appavu S., Roberts R. (1996) Comparison of percutaneous and surgical tracheostomies. Chest 110(2), 480-485.
- Griggs W.M., Worthley L.I., Gilligan J.E., Thomas P.D., Myburg J.A. (1990) A simple percutaneous tracheostomy technique. Surg. Gynecol. Obstet. 170, 543-545.
- Gysin C., Dulguerov P., Guyot J.P., Perneger T.V., Abajo B., Chevrolet J.C. (1999) Percutaneous versus surgical tracheostomy: a double – blind randomized trial. Am. Surg. 230(5), 708-714.
- Higgins K.M., Punthakee X. (2007) Meta-analysiss comparison of open versus percutaneous tracheostomy. Laryngoscope 117, 447-454.
- Myers R.N., Haupt G.J., Shearburn E.W. (1965) Percutaneous polyethylene tube tracheostomy. JAMA 192, 970-972.
- Namysłowski G., Misiotek M., Czecior E., Misiotek H. (1999) Tracheotomia – wskazania, postępowanie, powikłania. Chir. Pol. 1, 143-146.
- Pappas S., Maragoudakis P., Vlastrakos P., Assimakopoulos D., Mandrali T., Kandiloros D., Nikolopoulos T.P. (2011) Surgical versus percutaneous tracheostomy: an evidence – based approach. Eur. Arch. Otrhinolaryngol. 268, 323-330.
- Straus S.E., Sackett D.L. (1998) Using research findings in clinical practice. BMJ 317, 339-342.

ROLA ENDOPEPTYDAZ CYSTEINOWYCH W PATOGENEZIE RAKA GŁOWY I SZYI

lek. Łukasz Pilarz, prof. dr hab. med. Eugeniusz Czecior

ROLE OF CYSTEINE ENDOPEPTIDASES IN PATHOGENESIS OF HEAD AND NECK CANCER

Cancer of the head and neck comprise malignant neoplasms from epithelium of tongue, tonsil, pharynx and larynx. Invasion of the cancer is possible by overcoming the vascular barriers and entering neoplastic cells into the blood and lymph vessels. Endopeptidases and their inhibitors play an important role in tumorigenesis, its growth and metastasis. Endopeptidases are proteolytic enzymes that degrade the basal membrane and extracellular matrix. Endopeptidases are divided into four groups of serine proteases, aspartyl proteases, cysteine proteases and metalloproteinases. The study tries to explain their characteristics and importance in the process of carcinogenesis.

(Mag. ORL, 2014, 52, XIII, 161–167)

Key words:

head and neck cancer, laryngeal cancer, endopeptidases

Rak jest chorobą znaną od czasów starożytnych. W najstarszym zachowanym piśmie lekarskim, tzw. papirusie Ebersa, i w dziele Hipokratesa *Corpus Hippocraticum* spotykamy opisy przypadków chorobowych, które dziś możemy identyfikować z chorobą nowotworową.

O raku krtani jako pierwszy wspomniał Aretaeus. Historia diagnostyki schorzeń krtani we współczesnym znaczeniu tego słowa rozpoczęła się w XIX w. W 1855 r. Manuel Garcia, uważany za ojca laryngoskopii, obejrzał własną krtani, używając dwóch lusterek, które były oświetlane przez promienie słoneczne. Dwa lata później Johann Nepomuk Czermak w Budapeszcie przeprowadził laryngoskopię pośrednią, używając jako źródła światła lampy naftowej. Technikę laryngoskopii udoskonalił Morell Mackenzie. W 1895 r. Alfred Kirstein przeprowadził bezpośrednią laryngoskopię u pacjenta w pozycji siedzącej. Gustav Kilian w 1912 r. skonstruował wieszadło do podtrzymywania laryngoskopu. To dało początek diagnostyce nowotworów krtani. Na początku lat 60. XX w. rozwinęła się mikrolaryngoskopia, którą rozwinął i opisał Oskar Kleinsasser.

PROCES KANCEROGENEZY W RAKU KRTANI

Rak regionu głowy i szyi jest pojęciem zbiorczym, obejmującym nowotwory złośliwe wywodzące się z nabłonka wielowarstwowego płaskiego takich narządów, jak przede wszystkim język, migdałek podniebienny, gardło i krtani. Wśród nich najczęstszy w obrębie głowy i szyi jest rak krtani (Janczewski i Osuch 2002; Kruk-Zagajewska i in. 2006). Polska należy do krajów, w których zachorowalność na ten nowotwór jest bardzo wysoka. Występuje on znacznie częściej u mężczyzn niż u kobiet. Jest to nowotwór tytoniozależny (Szyfter i in. 2002; Szmeja, Szyfter 1993). Do czynników ryzyka zaliczamy również: spożywanie wysokoprocentowego alkoholu, kontakt z azbestem, metalami ciężkimi, produktami smołopochodnymi, promieniami rentgenowskimi oraz pyłem drzewnym. Działanie związków kancerogennych powoduje miejscowe drażnienie błony śluzowej układu oddechowego, pokarmowego,

Katedra i Oddział Kliniczny Otorynolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Grzegorz Namysłowski
ul. Curie-Skłodowskiej 10, 41-800 Zabrze

Obydwie postaci są wytwarzane jako pojedynczy łańcuch z jednym mostkiem siarczkowym. Aktywna postać uPA ma masę cząsteczkową 54 kDa; złożona jest z łańcuchów połączonych mostkiem dwusiarczkowym. Łańcuch A, tzw. lekki, powstaje z końca aminokwasowego prekursora o masie cząsteczkowej 24 kDa. W łańcuchu tym wiele domen ma sekwencje aminokwasów podobne do plazminogenu, fibronektyny, protrombiny (Duffy 1992) oraz do receptora wiążącego EGF. Centrum aktywne enzymu znajduje się w łańcuchu ciężkim, tzw. B, o masie cząsteczkowej 30 kDa. W organizmie postać 54 kDa uPA ulega rozszczepieniu do mniejszej i aktywnej postaci 33 kDa. Enzym ten działa poprzez swoisty receptor związany z błoną komórkową, powodujący koncentrację proteaz (Duffy 1992).

Aktywność PA hamują inhibitory PAI-1, PAI-2, działając zarówno na uPA, jak i tPA (Timpl 1989). PAI-1 ma masę molekularną 52 kDa i składa się z 379–381 aminokwasów. Wytwarzany jest jako jednostka aktywna, szybko przechodząca w postać nieaktywną (Duffy 1992). PAI-2 występuje w dwóch postaciach: niezglikozylowanej (o masie cząsteczkowej 47 kDa), znajdującej się w obrębie komórki, oraz glikozylowanej (o masie cząsteczkowej 60 kDa), która jest wydzielana na zewnątrz komórki (Duffy 1992; Leto 2001). Wysoki poziom tego inhibitora stwierdzono w łożysku i w surowicy ciężarnych. uPA może być hamowany zarówno w postaci wolnej, jak i związanej z receptorem (Duffy 1992).

Proteaza aspartylowa

Katepsyna D to endopeptydaza lizosomalna o masie 52 kDa. Wytwarzana jest w postaci nieaktywnej jako proenzym. Po aktywacji ulega przemianie do dwóch postaci aktywnych o masie cząsteczkowej 34 kDa i 14 kDa. Katepsyna D jest aktywna w środowisku kwaśnym, zostaje też uaktywniona przez inne enzymy. Jest enzymem kaskady proteolitycznej, bierze udział w rozkładaniu substancji międzykomórkowej oraz w aktywacji katepsyny B (Saleh i in. 2003). Gen dla katepsyny D znajduje się na 11 chromosomie (11p15) (Budihna, Strojan, Smid 1996).

Metaloproteiny

Zawdzięczają swoją nazwę jonom metali Ca²⁺ i Zn²⁺, niezbędnym do ich aktywności (Turk i Bode 1991). Wydzielane są w postaci nieaktywnej. Podzielono je na trzy grupy: kolagenazy śródmiąższowe, kolagenazy typu IV i stromielizyny (Aznovoorian, Murphy, Stetler-Stefenson 1993; Coussens, Fingleton, Matrisian 2002; Honn, Timar, Rozhin 1994; Smolarczyk i Błasiak 2001).

Kolagenazy śródmiąższowe powodują rozkład kolagenu I, II, III, X (Duffy 1992). Wyróżnić można wśród nich postacie fibroblastyczną (MMP1) i neutrofilową (MMP8). MMP1 wykazuje powinowactwo/preferencje do kolagenu typu III, a MMP8 do kolagenu typu I. Enzymy są kodowane przez odrębne geny (Aznovoorian, Murphy, Stetler-Stefenson 1993; Coussens, Fingleton, Matrisian 2002).

Kolagenaza typu IV jest wytwarzana w postaci cząsteczek o różnej masie cząsteczkowej: 72 kDa, 92 kDa i 100 kDa. Powoduje ona rozpad kolagenu typu IV, który jest najważniejszym składnikiem błon podstawowych (Aznovoorian, Murphy, Stetler-Stefenson 1993). Rozszczepia również kolagen typu V, VII, IX, X, fibronektynę i elastynę (Timpl 1989). W odróżnieniu od innych proteaz nawet w postaci nieaktywnej łączy się ze swoimi inhibitorami.

Stromielizyny 1, 2, 3 i metrolizyny wykazują szeroki zakres działania, trawiąc lamininy, fibronektyny oraz część niehelikalną kolagenu IV (Coussens, Fingleton, Matrisian 2002; Delebecq i in. 2000).

Metaloproteiny są kontrolowane przez inhibitory TIMP 1 i TIMP 2. Kolagenaza IV o masie cząsteczkowej 72 kDa łączy się z TIMP 2, a kolagenaza o masie cząsteczkowej 92 kDa przyłącza TIMP 1 (Aznovoorian, Murphy, Stetler-Stefenson 1993). Pozostałe typy metaloproteinaz są również blokowane przez wymienione inhibitory. TIMP 1 jest glikoproteiną o masie cząsteczkowej 28,5 kDa, łączy się w stosunku 1:1 z metaloproteinazami. TIMP 2 jest białkiem o masie cząsteczkowej 21 kDa, a jego sekwencja aminokwasowa jest w 37% identyczna z TIMP 1 (Aznovoorian, Murphy, Stetler-Stefenson 1993).

Endopeptydazy cysteinowe

Do grupy endopeptydaz cysteinowych zaliczamy: katepsynę B, L, C, S, H, T. Są to enzymy proteolityczne występujące w lizosomach. Wykazują największą aktywność w środowisku kwaśnym w pH 4,0–5,0 (Bala 2001; Becker, Zbaren, Laeng 1995; Bobek i Levine 1992; Dąbrowski, Piątkowski, Kita 1998).

Katepsyna B jest kodowana przez gen zlokalizowany w chromosomie 8 (8p22–p23) i 13 (13q14). Syntetyzowana jest w postaci nieaktywnej jako preproenzym. Miejscem biosyntezy są rybosomy. Preprokatepsyna B jest aktywowana w lizosomach przez autokatalizę lub przez działanie katepsyny D, papainy i proteaz serynowych. W zdrowych tkankach katepsyna B wydostaje się tylko w niewielkiej ilości poza lizosomy, a w tkankach nowotworowych gromadzi się

wpływa na spadek odporności organizmu, upośledza działanie antyoksydantów, niszczy strukturę DNA komórek (Szyfter 2002; Kruk-Zagajewska i in. 2006).

Kancerogeneza jest procesem przemiany komórki prawidłowej w komórkę nowotworową. Podzielono go na cztery etapy. *Pierwszy to preinicjacja*, czyli czas ekspozycji na czynniki rakotwórcze, do których zaliczamy promieniowanie UV, promieniowanie kosmiczne, azbest, wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, N-nitrozaminy, niektóre wirusy, toksyny bakteryjne, toksyny pasożytów. *Drugi etap nowotworzenia to inicjacja*. Istotą tego etapu jest powstanie mutacji DNA, które nie są rozpoznawane i naprawiane przez systemy naprawcze komórki. Szczególnie groźne są mutacje genów biorących udział w regulacji cyklu życiowego komórki. Inicjacja może trwać od kilku do 20–30 lat. *Następnym etapem nowotworzenia jest promocja*: powstaje więcej podziałów mitotycznych, pojawia się więcej uszkodzeń DNA. Na tym etapie występuje nowotwór zwany *in situ (carcinoma in situ)* (Szyfter i in. 1999; Kruk-Zagajewska i in. 2006). Jest to guz, który zawiera kilka milionów komórek, przyrost jego masy ma charakter liniowy. Nie ma on jeszcze zdolności do wytwarzania naczyń, w związku z tym substancje odżywcze i tlen pobiera z otaczających go naczyń krwionośnych. Etap promocji trwa zwykle kilka lat. *Progresja to czwarty i ostatni etap rozwoju nowotworu*. W tym czasie dochodzi do wytworzenia naczyń krwionośnych w guzie.

Proces ten nazywa się angiogenezą. Jest on regulowany przez czynniki proangiogenne i antyangiogenne. Do czynników proangiogennych zaliczamy czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF), zasadowe i kwaśne czynniki wzrostu fibroblastów (FGF), czynnik wzrostu nowotworu (TGF), interleukinę 8 (IL-8). Natomiast do czynników antyangiogennych należą angiostatyna, endostatyna, trombospondyna, tkankowe inhibitory metaloproteaz (TIMP), niektóre interleukiny. Wytworzone w procesie angiogenezy naczynia krwionośne mają nieprawidłową budowę, mniejsze rozmiary i są bardziej przepuszczalne. Pomimo to dostarczają tlen i pożywienie do komórek nowotworowych. Wytwarzają czynniki wzrostu, same pobudzając angiogenezę. Przyrost masy guza na tym etapie jest znacznie szybszy, odbywa się w tempie wykładniczym. Komórki guza w fazie progresji nabywają zdolności do migracji w organizmie, a więc do przerzutowania. Aby doszło do przerzutu, komórka nowotworowa musi się odłączyć od masy guza. Dochodzi do tego wskutek rozluźnienia się połączeń międzyko-

mórkowych. W procesie tworzenia przerzutów istotną rolę odgrywają wytwarzane enzymy i inne mediatory ułatwiające przenikanie przez barierę w postaci błony podstawnej, macierzy zewnątrzkomórkowej i ściany naczyń krwionośnych.

Elementy macierzy zewnątrzkomórkowej to glikoproteiny, kolageny, elastyna. Aby komórka nowotworowa mogła pokonać tę barierę, musi dojść do strawienia tych elementów, co odbywa się na drodze proteolizy (Janczewski i Osuch 2002; Szyfter i in. 2002).

Enzymy biorące udział w proteolizie są zwane endopeptydazami (Arens i Glanz 1999; Austin, Wong, Kim 1995; Baici i Strauli 1985; Bongers, Konings, Grijpma 1995; Corticchiato, Cajot, Abrahamson 1992). Rozwój procesu nowotworowego jest możliwy dzięki pokonaniu bariery naczyniowej i przedostaniu się komórki nowotworowej do łożyska naczyń krwionośnych i chłonnych. Przenika ona przez ścianę naczynia krwionośnego lub limfatycznego i tą drogą przedostaje się do odległych miejsc. Jeżeli napotka odpowiednie warunki, rozpocznie się rozwój przerzutu nowotworowego (Achkar, Gong, Frankfater 1990; Arbab, Koizumi, Arai 1996; Baici i Strauli 1985).

ENDOPEPTYDAZY I ICH INHIBITORY

Powstawanie nowotworu, wzrost i tworzenie przerzutów są procesami złożonymi, a endopeptydazy należą do enzymów odgrywających w nich kluczową rolę, gdyż powodują rozkład błon podstawnych oraz macierzy międzykomórkowej (Aznovoorian, Murphy, Stetler-Stefenson 1993; Bobek i Levine 1992; Bongers, Konings, Grijpma 1995; Chahan, Goldstein, Gottesman 1991).

Endopeptydazy dzielimy na cztery grupy:

- proteazy serynowe (tPA, uPA),
- proteaza aspartylowa (katepsyna D),
- metaloproteinazy,
- proteinazy cysteinowe (katepsyny B, H, L, S).

Proteazy serynowe

W tkankach odkryto dwie odmiany tych enzymów: tkankowy aktywator plazminogenu tPA i urokinazowy aktywator plazminogenu uPA (Duffy 1987 i 1992; Kato, Nagasawa, Iwanaga 1974; Magister i Kos 2013; Leto i in. 2001; Smolarczyk i Błasiak 2001). Serynowe proteinazy katalizują przemianę plazminogenu w aktywną plazminę, która powoduje rozkład wielu białek, m.in. fibryny, fibronektyny i lamininy, a ponadto aktywują prokolagenazy (Turk 1991). Proteazy te pełnią odmienne funkcje biologiczne i są kodowane przez odrębne geny, tPA na chromosomie 8, a uPA na chromosomie 10 (Duffy 1987).

w okolicy błony komórkowej lub w samej błonie (Yamawaki i in. 2013). Największą jej aktywność stwierdza się w takich narządach, jak: śledziona, wątroba, nerki oraz w makrofagach, fibroblastach, osteoklastach. Uczestniczy ona w wielu procesach fizjologicznych i patologicznych. W warunkach patologicznych katepsyna B jest odpowiedzialna za rozwój przewlekłych stanów zapalnych, chorób neurodegeneracyjnych (choroba Alzheimera), demielinizacyjnych (stwardnienie rozsiane), dystrofii mięśniowych, zakażeń wirusowych i bakteryjnych, rozedmy płuc, reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby nowotworowej.

Katepsyna B wytwarzana przez nowotwory charakteryzuje się większą aktywnością proteolityczną i stabilnością niezależnie od pH oraz mniejszą wrażliwością na inhibitory w porównaniu z katepsyną B wydzielaną w warunkach fizjologicznych. Katepsyna B bierze udział w degradacji elementów błony podstawnej (laminina, fibronektyna, kolagen typu II i IV, troponina), uczestniczy w aktywacji proenzymów, hormonów, czynników wzrostu. Ponadto odgrywa rolę w prezentacji i dojrzewaniu antygenów, hemostazie, procesach zagnieżdżania się zygoty (Saleh i in. 2003).

Katepsyna L to lizosomalna kwaśna proteina obecna we wszystkich komórkach (Chauhan, Goldstein, Gottesman 1991). Nowotworowo transformowane fibroblasty wytwarzają duże ilości katepsyny L, którą nazwano MEP (ang. *major extracted protein*) (Chauhan, Goldstein, Gottesman 1991; Kane i Gottesman 1990). Wytwarzana jest jako preprokatepsyna na rybosomach i tam ulega glikozylacji. Po odszczepieniu 17 aminokwasów prokatepsyna wędruje do aparatu Golgiego i w lizosomach podlega procesowi uaktywnienia (Chauhan, Goldstein, Gottesman 1991). W kwaśnym środowisku z prokatepsyny o masie cząsteczkowej 39 kDa powstaje aktywna postać jednołańcuchowa o masie cząsteczkowej 29 kDa lub dwułańcuchowa o łańcuchu lekkim 5 kDa i łańcuchu ciężkim 21 kDa z centrum aktywnym, połączonych mostkiem siarczkowym (Kane i Gottesman 1990).

Struktura katepsyny L jest dobrze znana, ale niewiele wiadomo na temat czynników powodujących wydzielanie tego enzymu (Becker, Zbaren, Laeng 1995). Katepsyna L łączy się z mannozo-6-fosforanem, a następnie z jego receptorem i w ten sposób zostaje przetransportowana do lizosomów, gdzie ulega aktywacji (Honn, Timar, Rozhin 1994; Lorenzo, Ton, Clark 2000). Nadmierna produkcja tego enzymu odbywa się w komórkach nowotworowych i jest wydzielana pozakomórkowo. Mechanizm ten nie

został w pełni poznany. Zaburzenie w glikozylacji cząsteczek, zmniejszenie syntezy receptora mannozowo-fosforanowego, zmniejszenie ich powinowactwa do receptora lub nadprodukcja enzymu mogą być przyczyną nadmiernej sekrecji prekursorów (Achkar, Gong, Frankfater 1990; Chauhan, Goldstein, Gottesman 1991; Haczyńska i Warwas 1999). Katepsyna L występuje w wielu tkankach, odgrywając ważną rolę w przetwarzaniu białek i ich degradacji. Wpływa na białka biorące udział w przewodzeniu sygnałów i we wzroście komórek. Wykazuje ona szczególne powinowactwo do kolagenu, elastyny, lamininy oraz innych składników błon podstawnych i substancji pozakomórkowej, powodując jej degradację.

Inhibitory proteaz cysteinowych dzielimy na cztery rodziny (Delebecq i in. 2000; Duffy 1987):

1. Rodzina zwana stefinami; stefina A i B; obejmuje białka o masie cząsteczkowej ok. 11 kDa, występują wewnątrz komórki, głównie w cytozolu, obecne w płynach ustrojowych.
2. Rodzina zwana cystatynami; cystatyna C, S, SA, SN; obejmuje białka o masie cząsteczkowej ok. 14 kDa, występują głównie w płynach sekrecyjnych. Cystatyna C jest wytwarzana jako precystatyna, ma peptyd początkowy (sygnałowy) zbudowany z 26 aminokwasów.
3. Rodzina obejmująca kininogeny, występują w surowicy.
4. Rodzina obejmująca białka strukturalne, nieinhibitorowe.

Rola cystatyn w procesie powstawania nowotworu polega na hamowaniu peptydaz cysteinowych, które uczestniczą w przerwaniu ciągłości błony podstawnej (katepsyna B i L), proteaz uczestniczących w apoptozie i angiogenezie (katepsyna B) oraz pobudzaniu czynników wzrostu (katepsyna L), hormonów peptydowych (katepsyna B, H, L) (Dąbrowski, Piątkowski, Kita 1998; Delebecq i in. 2000).

Rodzina pierwsza to stefiny, czyli peptydy o masie cząsteczkowej ok. 11 kDa, niezawierające części cukrowej i mostków dwusiarczkowych. Ich przedstawicielem u ludzi są stefiny A i B, występujące głównie w cytosolu. Stefiny A są rodziną charakteryzującą się wieloma punktami izoelektrycznymi w zakresie pH 4,5–5,0. Stefiny B mają charakter bardziej neutralny, w zakresie pH 5,9–6,5 (Bree, Roos, Quak 1995). Stefiny są stabilne w środowisku neutralnym i alkalicznym, odporne na temperaturę. Odpowiadają za odwracalną i kompetycyjną inhibicję, zwłaszcza katepsyny L mają mniejsze powinowactwo

do katepsyny B (Tomasino, Bazan, Daniele 1996). Największą koncentrację stefiny A stwierdzono w nabłonku płaskim i w leukocytach, co sugeruje jej defensywne działanie przeciw endopeptydazom licznych patogenów (Gburek, Osada, Siekierka 1996; Kopitar-Jerala, Curin-Serbec, Jerala 1993). Na przykład pasożyty używają endopeptydazy do niszczenia barier obronnych organizmu (Olsson, Ek, Bjork 1999).

Drugą rodzinę stanowią białka małowcząsteczkowe o masie cząsteczkowej ok. 13 kDa, składające się z ok. 120 reszt aminokwasowych. Występują w płynach ustrojowych, a należą do nich cystatyna C oraz ślinowe cystatyny S, SA i SN. Cystatyna C jest wytwarzana jako precystatyna, w której 26 aminokwasów stanowi peptyd początkowy (sygnałowy).

Trzecia rodzina obejmuje kininogeny. W przyrodzie występują trzy ich typy: wielkowcząsteczkowy – o masie cząsteczkowej ok. 120 kDa, małowcząsteczkowy (LMW) – o masie cząsteczkowej ok. 68 kDa oraz szczurzy kininogen (T-kininogen), znany jako białko ostrej fazy u zwierząt (Turk i Bode 1991; Warwas i Haczyńska 1998). Kininogeny są zbudowane z trzech domen homologicznych z cystatynami rodziny drugiej oraz z kilku domen niehomologicznych. Ze względu na słabe hamowanie katepsyny B i możliwości dysocjacji kompleksu katepsyna-kininogen, kompleksy te uważa się za magazyn katepsyny B w surowicy (Warwas i Haczyńska 1998). Występują one w postaci pojedynczego łańcucha. Kininogeny są białkami kwaśnymi, termostabilnymi, z punktami izoelektrycznymi w zakresie pH 4,0–5,2 (Kim i in. 2013).

Rodzinę czwartą stanowią białka nieinhibitorowe, takie jak glikoproteina bogata w histydynę i alfa 2-HS-glikoproteiny.

Geny rodziny pierwszej, trzeciej i czwartej znajdują się u człowieka w chromosomie 3, a rodziny drugiej w chromosomie 20 (Warwas i Haczyńska 1998). U osób zdrowych w ciągu doby średni poziom wydzielania stefiny B jest stały, natomiast w przypadku stefiny A zmniejsza się w ciągu nocy, a wzrasta w ciągu dnia (Cimerman, Meško-Brguljan, Krašovec 1999).

ENDOPEPTYDAZY I ICH INHIBITORY W NOWOTWORACH

Endopeptydazy i ich inhibitory, ze względu na rolę, jaką odgrywają w organizmie ludzkim, są przedmiotem coraz większego zainteresowania naukowców. W wielu badaniach nad rakiem krtani wykazano podwyższoną aktywność katepsyn B i L w porównaniu ze zdrową tkanką (Bongers i in. 1995; Strojan, Budihna, Smid

2000 i 2001). Aktywność inhibitorów w licznych badaniach przedstawiała się odmiennie (Smid, Strojan, Budihna 1997; Strojan, Budihna, Smid 2000 i 2001). Smid i współautorzy stwierdzili wysoką aktywność katepsyny B w nowotworze, która nie korelowała ze stopniem miejscowego zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji TNM, zróżnicowaniem histopatologicznym (G1-G3) ani z czasem przeżycia chorych. Wykazali oni także, że aktywność stefiny B była znamienne wyższa w tkance nowotworowej i zależała od stopnia zaawansowania. Raki o zaawansowaniu narządowym T1 i T2 wykazywały niższą aktywność w zakresie wydzielania stefiny B w porównaniu z rakami o stopniu T3, T4. Okres przeżycia z wyższą aktywnością stefin był znamienne dłuższy (Smid, Strojan, Budihna 1997).

Strojan i współautorzy wykazali w raku krtani znamienne wyższą aktywność katepsyn B i L oraz stefiny A. Aktywność katepsyny L korelowała z wielkością nowotworu oraz z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych lub narządów odległych. Aktywność stefin A i B w tkance nowotworowej była niska u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych (Bobek i Levine 1992; Smid, Strojan, Budihna 1997; Strojan, Budihna, Smid 2001). Autorzy nie obserwowali zależności pomiędzy aktywnością katepsyn a przeżyciem chorych. Natomiast ryzyko wznowy miejscowej było znacznie wyższe u chorych z niską aktywnością stefin A i B.

W innych badaniach wykazano korelację pomiędzy ilością katepsyny L a przeżyciem chorego (Budihna, Strojan, Smid 1996). W raku krtani stwierdzono również podwyższoną aktywność katepsyny D w nowotworze w porównaniu ze zdrowym nabłonkiem krtani (Mauritzi, Almadori, Cadoni 1996; Resta, Fiorella, Di Nicola 1995). Autorzy podkreślają brak korelacji aktywności katepsyny D z parametrami histologicznego zróżnicowania raka (Mauritzi, Almadori, Cadoni 1996; Resta, Fiorella, Di Nicola 1995). Marsigliante i współautorzy zaobserwowali zarówno wyższą aktywność katepsyny D, jak i zależność od ekspresji receptora progesteronowego w raku krtani (Marsigliante, Resta, Leo 1993; Marsigliante, Biscozzo, Resta 1994). Mauritzi i współautorzy wykazali związek pomiędzy podwyższoną aktywnością katepsyny D a przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych i skróconym okresem przeżycia. Podwyższoną aktywność katepsyn B, L i D potwierdzono dzięki badaniom immunocytochemicznym w komórkach raka języka (Mauritzi, Almadori, Cadoni 1996; Vigneswaran, Zhao, Dassanayake 2000).

Podwyższona aktywność katepsyn B i D w raku jamy ustnej była zależna od zaawansowania nowotworu oraz od stopnia jego zróżnicowania. W rakach jamy ustnej w surowicy wykazano wysoką aktywność katepsyn. W badaniu histochemicznym stwierdzono obecność katepsyn w cytoplazmie, głównie w komórkach okolicy frontu nowotworu (Vigneswaran, Zhao, Dassanayake 2000).

PODSUMOWANIE

Każdemu procesowi nowotworzenia w organizmie towarzyszą także zmiany biochemiczne. Zmiany te zachodzą zarówno na poziomie samej komórki nowotworowej, jak również mają swój udział w ogólnoustrojowych procesach biochemicznych i ostatecznie rzutują na stan biochemicznej homeostazy całego organizmu. Klinicznie

objawiają się wzrostem lub spadkiem stężenia pewnych substancji lub aktywności enzymów w porównaniu ze stanami fizjologicznymi. Owe zmiany często są uchwytne w wynikach badań laboratoryjnych, co otwiera możliwości wykorzystania ich jako markerów procesów nowotworowych. Opisane w niniejszej pracy mechanizmy biochemiczne endopeptydaz i ich inhibitorów w procesach nowotworzenia raka głowy i szyi znakomicie korespondują z przytoczonymi faktami. Przedstawiony udział endopeptydaz w kancerogenezie implikuje możliwość wykorzystania tej wiedzy w diagnostyce przesiewowej chociażby raka krtani. Ponadto stwarza szerokie perspektywy na szybką, wczesną i bezinwazyjną diagnostykę. Taką nadzieję dają endopeptydazy i ich inhibitory. ●

PIŚMIENNICTWO

- Achkar C., Gong Q., Frankfater A. (1990) Differences in targeting and secretion of cathepsins B and L by BALB/3T3 fibroblasts and moloney murine sarcoma virus transformed BALB/3T3 fibroblasts. *J. Biol. Chem.* 265, 13650-13654.
- Arbab A., Koizumi K., Arai T. (1996) Application of Tc-99m-tetrofosmin as a tumor imaging agent: comparison with TI-201. *Ann. Nucl. Med.* 10, 271-274.
- Arens C., Glanz H. (1999) Endoscopic high-frequency ultrasound of the larynx. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 256, 316-322.
- Austin J., Wong F., Kim E. (1995) Positron emission tomography in the detection of residual laryngeal carcinoma. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 113, 404-407.
- Aznavoorian S., Murphy A.N., Stetler-Stefenson W.G. (1993) Molecular aspects of tumor cell invasion and metastasis. *Cancer* 71, 1368-1383.
- Baici A., Strauli P. (1985) Release of proteinases by cultures of human cell lines derived from squamous carcinomas of the tongue and larynx. *Expl. Cell Biol.* 53, 213-219.
- Bala J. (2001) Biologia molekularna w medycynie – elementy genetyki klinicznej. Wydawnictwo Naukowe PWN, 56-60.
- Barnfield M.C., Burniston M.T., Reid U., Graham A.M., Henderson M., Picton S.V. (2013) Cystatin C in assessment of glomerular filtration rate in children and young adults suffering from cancer. *Nucl. Med. Commun.* 34(6), 609-614.
- Becker M., Zbaren P., Laeng H. (1995) Neoplastic invasion of the laryngeal cartilage: comparison of MR imaging and CT with histopathologic correlation. *Radiology* 194, 661-669.
- Bobek L., Levine M.J. (1992) Cystatins – inhibitors of cysteine proteinases. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 3, 307-332.
- Bongers V., Konings C.H., Grijpma A.M. (1995) Serum proteinase activities in head and neck squamous cell carcinoma patients. *Anticancer Res.* 15, 2763-2766.
- Bree R., Roos J.C., Quak J.J. (1995) Biodistribution of radiolabeled monoclonal antibody E48 IgG and F(ab) in patients with head and neck cancer. *Clin. Cancer Res.* 1, 277-286.
- Budihna M., Strojjan P., Smid L. (1996) Prognostic value of cathepsins B, H, L, D and their endogenous inhibitors stefins A and B in head and neck carcinoma. *Biol. Chem. Hoppe-Seyler* 377, 385-390.
- Chauhan S., Goldstein L.J., Gottesman M.M. (1991) Expression of cathepsin L in human tumors. *Anticancer Res.* 51, 1478-1481.
- Cimerman N., Meško-Brguljan P., Krašovec M. (1999) Circadian characteristics of cathepsins B, H, L, and stefins A and B, potential markers for disease in normal sera. *Clin. Chim. Acta* 282, 211-218.
- Corticchiato O., Cajot J.F., Abrachamson M. (1992) Cystatin C and cathepsin B in human colon carcinoma: expression by cell lines and matrix degradation. *Cancer* 52, 645-652.
- Coussens L., Fingleton B., Matrisian L. (2002) Matrix metalloproteinase inhibitors and cancer; trials end tribulations. *Science* 259, 2387-2392.
- Dąbrowski P., Piątkowski K., Kita S. (1998) Wrażliwość chromosomów na uszkodzenia indukowane bleomecyzną u chorych na raka krtani jako marker podatności na rozwój choroby nowotworowej. *Otolaryngol. Pol.* 52, 245-250.
- Delebecq T.J., Porte H., Zerimech F., Copin M.C. (2000) Overexpression level of stromelysin 3 is related to the lymph node involvement in non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 6, 1086-1092.
- Duffy M. (1987) Do proteases play a role in cancer invasion and metastasis? *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 5, 583-589.
- Duffy M. (1992) The role of proteolytic enzymes in cancer invasion and metastasis. *Clin. Exper. Metastasis* 10, 145-155.
- Duffy M. (1993) Urokinase-type plasminogen activator and malignancy. *Fibrinolysis Proteol.* 7, 295-302.
- Erkki V., Hopsh M., Kalevi J., Kairemo A. (1993) Radioimmuno-detection of head and neck cancer. *Acta Oncol.* 32, 735-740.
- Gburek J., Osada J., Siekierka M. (1996) Clearance of chicken cystatin from the rat circulation. *Comp. Biochem. Phys. B* 112, 697-701.

- Haczyńska H., Warwas M. (1999) Katepsyna B – udział w inwazji procesu nowotworowego i jego diagnostyce. *Post. Hig. Med. Dośw.* 48, 729-743.
- Honn K., Timar J., Rozhin J. (1994) A lipoxigenase metabolite, 12-(S)-hete, stimulates protein kinase C-mediated release of cathepsin B from malignant cells. *Exp. Cell Res.* 214, 120-130.
- Janczewski G., Osuch-Wójcikiewicz E. (2002) Rak krtani i gardła dolnego. Bielsko-Biała: @ –medica Press, 54-57.
- Kane S., Gottesman M.M. (1990) The role of cathepsin L in malignant transformation. *Cancer Bioth.* 1, 127-136.
- Kato B., Nagasawa S., Iwanaga S. (1974) HMW and LMW Kininogens. *Meth. Enzymonol.* 80, 172-197.
- Kim J.T., Lee S.J., Kang M.A., Park J.E., Kim B.Y., Yoon D.Y., Yang Y., Lee C.H., Yeom Y.I., Choe Y.K., Lee H.G. (2013) Cystatin SN neutralizes the inhibitory effect of cystatin C on cathepsin B activity. *Cell Death Differ.* 4, 974.
- Kopitar-Jerala N., Curin-Serbec V., Jerala R. (1993) Monoclonal antibodies to human stefin B and determination of their epitopes. *Acta Biochem. Biophys.* 1164, 75-80.
- Kruk-Zagajewska A., Wierzbicka M., Leszczyńska M., Kordylewska M., Szyfter W. (2006) Rozpoznawanie i leczenie raka krtani. *Post. Chir. Głowy Szyi* 5, 5-15.
- Leto G., Tumminello F.M., Gebbia N., Bazan V., Tomasino R.M., Dardanoni G., Russo A. (2001) Differential expression levels of urokinase-type plasminogen activator and cathepsin D in locally advanced laryngeal squamous cell carcinoma: clinical implications. *Inter. J. Biol. Mark.* 16 (4), 245-249.
- Lorenzo K., Ton P., Clark J.L. (2000) Invasive properties of murine squamous carcinoma cells: secretion of matrix-degrading cathepsins is attributable to a deficiency in the mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor 2 receptor. *Cancer Res.* 60, 4070-4076.
- Magister S., Kos J. (2013) Cystatins in immune system. *J. Cancer* 4(1) 45-56.
- Marsigliante S., Biscozzo L., Resta L. (1994) Immunohistochemical and immunoradiometric evaluation of total cathepsin D in human larynx. *Oral Oncol.* 1, 51-55.
- Marsigliante S., Resta L., Leo G. (1993) Expression of cathepsin D in malignant and in the corresponding non-malignant node-negative laryngeal samples: correlation with receptors for androgen, glucocorticoid, oestrogen and progesterone. *Cancer Lett.* 68, 135-142.
- Mauritz M., Almadori G., Cadoni G. (1996) Cathepsin D concentration in primary laryngeal cancer: correlation with clinicopathological parameters, egfr status and prognosis. *Int. J.* 69, 105-109.
- Ohara G., Miyazaki K., Kurishima K., Kagohashi K., Ishikawa H., Satoh H., Hizawa N. (2012) Serum levels of cystatin C in elderly lung cancer patients. *Oncol. Lett.* 3(2), 303-306.
- Olsson S., Ek B., Bjork I. (1999) The affinity and kinetics of inhibition of cysteine proteinases by intact recombinant bovine cystatin C. *Biochim. Biophys. Acta* 1432, 73-81.
- Resta L., Fiorella R., Di Nicola V. (1995) Cathepsin D in laryngeal carcinoma. Preliminary report. *J. Biol. Res.* 71, 256-261.
- Saleh Y., Siewiński M., Sebzda T., Jeleń M., Ziółkowski P., Gutowicz J., Gryboś M., Pawelec M. (2003) Inhibition of cathepsin B activity in human breast cancer tissue by cysteine peptidase inhibitor isolated from human placenta: immunohistochemical and biochemical studies. *Fol. Histochem. Cyto.* 41(3), 161-167.
- Smid L., Strojjan P., Budihna M. (1997) Prognostic value of cathepsins B, D and stefins A and B in laryngeal carcinoma. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 254, 150-153.
- Smolarczyk K., Błasiak J. (2001) Rola proteaz w progresji nowotworów. *Nowotwory. J. Oncol.* 51, 420-427.
- Strojjan P., Budihna M., Smid L. (2000) Prognostic significance of cysteine proteinases cathepsins B and L and their endogenous inhibitors stefins A and B in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin. Cancer Res.* 6, 1052-1062.
- Strojjan P., Budihna M., Smid L. (2001) Cathepsin B and L and stefin A and B levels as serum tumor markers in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Neoplasma* 48, 66-71.
- Szyfter K. (2002) Rola czynnika genetycznego w powstawaniu i przebiegu płaskonabłonkowego raka krtani. *Post. Chir. Głowy Szyi* 1, 5-19.
- Szyfter K., Szmeja Z., Szyfter W. (1993) Analiza adduktów DNA u chorych z rakiem krtani. *Otolaryng. Pol.* 67, 496-501.
- Timpl R. (1989) Structure and biological activity of basement membrane proteins. *Eur. J. Biochem.* 180, 487-502.
- Tomasino R., Bazan V., Daniele E. (1996) Biological characterization of laryngeal squamous-cell carcinoma. *Anticancer Res.* 16, 2257-2268.
- Turk V., Bode W. (1991) The cystatins: protein inhibitors of cysteine proteinases. *FEBS Lett.* 285, 213-219.
- Vigneswaran N., Zhao W., Dassanayake A. (2000) Variable expression of cathepsin B and D correlates with highly invasive and metastatic phenotype of oral cancer. *Hum. Pathol.* 31, 931-937.
- Warwas M., Haczyńska H. (1998) Rola cystatyn w procesie nowotworowym i jego diagnostyce. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 52, 51-52.
- Yamawaki C., Takahashi M., Takara K., Kume M., Hirai M., Yasui H., Nakamura T. (2013) Effect of dexamethasone on extracellular secretion of cystatin C in cancer cell lines. *Biomed. Rep.* 1, 115-118.
- Zhang X., Hou Y., Niu Z., Li W., Meng X., Zhang N., Yang S. (2013) Clinical significance of detection of cathepsin X and cystatin C in the sera of patients with lung cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* 16(8), 411-416.

syllabus
rynologiczny

ENDOMILANO 2014

6. Światowy Kongres Chirurgii Endoskopowej
Zatok Przynosowych, Podstawy Czaszki i Kręgosłupa
Mediolan 14–17 kwietnia 2014*Sprawozdanie*

W dniach 14–17 kwietnia 2014 r. w Mediolanie odbył się 6. Światowy Kongres Chirurgii Endoskopowej Zatok Przynosowych, Podstawy Czaszki i Kręgosłupa, do którego po raz drugi dołączyli specjaliści z zakresu otolaryngologii.

Pomysłodawcą i organizatorem pierwszego wspólnego spotkania neurochirurgów i otolaryngologów zajmujących się endoskopią, które odbyło się w 2012 roku w Wiedniu, był prof. Hans Stammberger z Austrii. Kontynuatorami idei wymiany wiedzy i własnych doświadczeń w tym roku w Mediolanie byli prof. P. Castelnuovo (Varese), prof. E. Pasquini (Bologna), prof. G. Frank (Bologna), prof. D. Locatelli (Legnano).

Konferencja odbyła się w nowoczesnym centrum Milano MiCo Congress Center, w którego sąsiedztwie trwają przygotowania do Światowej Wystawy Expo 2015. Wykładowcami byli światowej sławy eksperci w dziedzinie technik endoskopowych, którzy mimo pięknej wiosennej aury towarzyszącej nam przez 4 dni kongresu skupili uwagę blisko 1000 uczestników.

W programie Endomilano 2014 przewidziano 78 spotkań okrągłego stołu, paneli dyskusyjnych oraz ponad 140 ustnych prezentacji, 120 prezentacji plakatowych. Ogromnym zainteresowaniem cieszyło się 36 demonstracji technik endoskopowych w wykonaniu wirtuozów tej techniki, wśród których byli: prof. A. Kassam, prof. H. Stammberger, prof. D. Simmen, prof. A. Felippu, prof. A. Stamm i wielu innych. Prezentacje przeprowadzane były na preparatach anatomicznych mrożonych głów ludzkich z zastosowaniem śródoperacyjnej nawigacji wspomaganą komputerowo oraz systemów obrazowania (3D), uzupełniane

na gorąco komentarzami prelegentów dotyczącymi anatomii oraz szczegółów techniki operacyjnej.

Program kongresu podzielono na cztery grupy tematyczne: chirurgia zatok przynosowych, podstawy czaszki, kręgosłupa oraz tematy wolne. Z przyjemnością pragniemy poinformować, że koledzy i koleżanki z Polski przedstawili 3 prezentacje ustne oraz trzy e-plakaty.



Prof. Paweł Stręk (Kraków) i współautorzy sprawozdania.

Pierwszego dnia po uroczystej ceremonii otwarcia, dokonanej przez prof. P. Castelnuovo, odbyły się wykłady wprowadzające do endoskopii zatok przynosowych i chirurgii podstawy czaszki. Ogromne wrażenie wywarła na wszystkich słuchaczach dynamicznie zaprezentowana historia 30 lat chirurgii endoskopowej zatok w wykonaniu pioniera i twórcy europejskiej szkoły endoskopii zatok prof. Stammbergera.

Istotne miejsce w programie kongresu zajęły prelekcje i dyskusje na temat trudności terapeutycznych u pacjentów z opornym na leczenie przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych. Temat trudny, wymagający przyznania się do własnych niepowodzeń terapeutycznych przedstawił prof. Simmen, autor nowego wydania „Manual of Endoscopic Sinus and Skull Base Surgery”. Przybliżył on słuchaczom aktualną definicję schorzenia zaliczanego do SCUADS (ang. *severe chronic uncontrolled upper airway diseases*), czyli ciężkiej przewlekłej i niekontrolowanej choroby górnych dróg oddechowych, w skład której wchodzi alergiczny i niealergiczny nieżyt błony śluzowej nosa, przewlekłe zapalenie zatok przynosowych, astma z nadwrażliwością na niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz obturacyjna choroba dróg oddechowych. Kryterium rozpoznania jest utrzymywanie się objawów przewlekłego zapalenia zatok przynosowych pomimo prawidłowego leczenia zachowawczego i chirurgicznego. Prof. Simmen na przykładzie historii własnej pacjentki, która poddana była kilku zabiegom endoskopowym, zwrócił uwagę na rolę przewlekłej miejscowej i ogólnej antybiotykoterapii oraz konieczność szerokiego otwarcia zatok przynosowych z usunięciem ognisk zapalenia kości. Inne aspekty tego samego schorzenia zostały przedstawione w ramach panelu dyskusyjnego okrągłego stołu prowadzonego przez prof. Eloy, w którym brał udział dr Roman Głowacki. Przedstawiony przez niego wykład na temat roli biofilmu w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych wzbudził duże zainteresowanie słuchaczy. Dzięki wykładowi prof. Trimarchii mogliśmy poznać aktualną wiedzę na temat immunologii, trudnej i wielodyscyplinarnej diagnostyki, przebiegu oraz roli endoskopii w leczeniu chorób ziarniniakowych o różnej lokalizacji laryngologicznej. Z kolei usystematyzowania nomenklatury i podziałów schorzeń grzybiczych zatok przynosowych podjęła się grupa ekspertów pod kierownictwem prof. Brauna w formie ciekawego panelu dyskusyjnego.

Drugą grupą tematyczną wykładów, uzupełnioną przez pokazy technik endoskopowych, było postępowanie chirurgiczne i jego wpływ na rezultaty terapeutyczne u chorych z guzami łagodnymi i złośliwymi zatok przynosowych. Problemom tym poświęcono dwie sesje panelowe, a wyniki opierające się na własnej dziesięcioletniej obserwacji dotyczącej skuteczności leczenia chorych z brodawczakami odwróconymi nosa i zatok przynosowych przedstawili między innymi autorzy z Katedry Otolaryngologii CM UJ.

Ogromnym zainteresowaniem uczestników cieszyły się praktyczne pokazy endoskopowego dostępu do oczodołu, dołu przedniego, środkowego i tylnego czaszki potwierdzające wszechstronność i skuteczność tej techniki operacyjnej. Przez oczodołowe dojścia do struktur bocznych i niektórych środkowych obszarów podstawy czaszki prezentował osobiście prof. Stammberger, podkreślając walory tej techniki operacyjnej. Z anatomią podstawy czaszki w praktyce zapoznali uczestników: prof. Castelnuovo, prof. Locatelli oraz prof. Kassam, który przeprowadził imponującą prezentację preparowania tętnicy szyjnej wewnętrznej, dekompresję oczodołu i nerwu wzrokowego.

Tematami bardziej „przyziemnymi”, ale o ogromnym znaczeniu praktycznym, były sesje poświęcone technikom zamykania ubytków przegrody nosowej, endoskopowej septoplastyki czy zabiegom zmniejszającym wielkość małżowin nosowych dolnych.

Ciekawym wydarzeniem była seria prezentacji najmłodszych uczniów prof. Castelnuovo pod wspólnym hasłem *rising stars*. Na twarzy mistrza malowała się duma, gdy młodzi adepci ryнологii i chirurgii podstawy czaszki wykazywali się ogromną wiedzą, doskonałą techniką operacyjną oraz osiągnięciami w badaniach naukowych.

W krótkim sprawozdaniu nie sposób przedstawić wszystkich poruszonych na kongresie tematów, zwłaszcza że prezentacje odbywały się często równolegle na siedmiu salach. Powoduje to pewien niedostyt, który jednakże jest bodźcem zachęcającym do udziału w kolejnym kongresie Endochicago, planowanym w maju 2016 roku, na który zaprosił wszystkich uczestników jego organizator i gospodarz prof. R. Carrau.

dr Barbara Bobrzyńska
dr Roman Głowacki
dr Patryk Hartwich
dr Karolina Hydzik-Sobocińska
dr Rafał Nieckarz
prof. Paweł Stręk

- Kemp D.T. (1978) Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *J. Acoust. Soc. Am.* 64, 1386-1391.
- Kemp D.T. (1979) Evidence of mechanical nonlinearity and frequency selective wave amplification in the cochlea. *Arch. Otorhinolaryngol.* 224, 37-45.
- Kemp D.T. (1980) Towards a model for the origin of cochlear echoes. *Hear Res.* 2, 533-548.
- Kemp D.T., Chum R. (1980) Properties of the generator of stimulated acoustic emissions. *Hear Res.* 2, 213-232.
- Kemp D.T., Ryan S., Bray P. (1990) A guide to the effective use of otoacoustic emissions. *Ear Hear* 11, 93-105.
- Keogh T., Kei J., Driscoll C., Smyth V. (2001) Distortion-product otoacoustic emissions in schoolchildren: effects of ear asymmetry, handedness, and gender. *J. Am. Acad. Audiol.* 12, 506-513.
- Khalifa S., Bougeard R., Morand N. i in. (2001) Evidence of peripheral auditory activity modulation by the auditory cortex in humans. *Neuroscience* 104, 347-358.
- Khalifa S., Collet L. (1996) Functional asymmetry of medial olivocochlear system in humans. Towards a peripheral auditory lateralization. *NeuroReport* 7, 993-996.
- Khalifa S., Micheyl C., Veuillet E., Collet L. (1998) Peripheral auditory lateralization assessment using TEOAEs. *Hear Res.* 121, 29-34.
- Khalifa S., Morlet T., Micheyl C., Morgon A., Collet L. (1997) Evidence of peripheral hearing asymmetry in humans: clinical implications. *Acta Otolaryngol.* 117, 192-196.
- Kiang N.Y., Rho J.M., Northrop C.C., Liberman M.C., Ryugo D.K. (1982) Hair-cell innervation by spiral ganglion cells in adult cats. *Science* 217, 175-177.
- Kim S., Frisina D.R., Frisina R.D. (2002) Effects of age on contralateral suppression of distortion product otoacoustic emissions in human listeners with normal hearing. *Audiol. Neurootol.* 7, 348-357.
- Kirk C., Smith D. (2003) Protection from acoustic trauma is not a primary function of the medial olivocochlear efferent system. *J. Assoc. Res. Otolaryngol.* 4, 445-465.
- Kittrell B.J., Dalland J.I. (1969) Frequency dependence of cochlear microphonic augmentation produced by olivocochlear bundle stimulation. *Laryngoscope* 79, 228-238.
- Kujawa S.G., Liberman M.C. (1997) Conditioning-related protection from acoustic injury: effects of chronic deafferentation and sham surgery. *J. Neurophysiol.* 78, 3095-3106.
- Kumar U.A., Vanaja C.S. (2004) Functioning of olivocochlear bundle and speech perception in noise. *Ear Hear* 25, 142-146.
- Kummer P., Janssen T., Arnold W. (1998) The level and growth behavior of the 2 f1-f2 distortion product otoacoustic emission and its relationship to auditory sensitivity in normal hearing and cochlear hearing loss. *J. Acoust. Soc. Am.* 103, 3431-3444.
- Kummer P., Janssen T., Hulin P., Arnold W. (2000) Optimal L(1)-L(2) primary tone level separation remains independent of test frequency in humans. *Hear Res.* 146, 47-56.
- Liberman M.C. (1988) Physiology of cochlear efferent and afferent neurons: direct comparisons in the same animal. *Hear Res.* 34, 179-191.
- Liberman M.C. (1989) Rapid assessment of sound-evoked olivocochlear feedback: suppression of compound action potentials by contralateral sound. *Hear Res.* 38, 47-56.
- Liberman M.C., Brown M.C. (1986) Physiology and anatomy of single olivocochlear neurons in the cat. *Hear Res.* 24, 17-36.
- Lilaonitkul W., Backus B., Guinan J. (2002) The tuning of ipsilateral, contralateral and binaural medial efferent reflex in humans. *Association for Research in Otolaryngology Abstr.* 83.
- Lind O. (1994) Contralateral suppression of TEOAE. Attempts to find a latency. *Br. J. Audiol.* 28, 219-225.
- Lisowska G., Anioł-Borkowska M., Namysłowski G. (2005a) Ocena układu eferentnego ślimaka u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. *Otarynolaryngologia* 4, 96.
- Lisowska G., Anioł-Borkowska M., Namysłowski G., Kwiek S. (2005b) Ocena układu eferentnego ślimaka u pacjentów z guzem kąta mostowo-mózdkowego. *Materiały zjazdowe XVI Krajowego Sympozjum Audiologicznego. Cetniewo. Streszczenie.* 48.
- Lisowska G., Namysłowski G., Morawski K., Strojek K. (2001a) Cochlear dysfunction and diabetic microangiopathy. *Scand. Audiol. Suppl.* 199-203.
- Lisowska G., Namysłowski G., Orecka B., Misiołek M. (2014) Influence of aging on medial olivocochlear system function. *Clin. Interv. Aging* 9, 901-914.
- Lisowska G., Namysłowski G. (2006) Układ eferentny ślimaka – anatomia, fizjologia, badania kliniczne. *Otarynolaryngologia* 5, 63-69.
- Lisowska G., Namysłowski G., Hajduk A., Misiołek M. (2005c) Wpływ poziomu stymulacji ipsilateralnej i strony badanego ucha oraz opcji „linear” i „nonlinear” emisji otoakustycznych na wielkość efektu kontralateralnego. *Audiofonologia* 27, 51-56.
- Lisowska G., Namysłowski G., Hajduk A., Polok A., Tomaszewska R., Misiołek M. (2005d) Ocena słuchu u dzieci podczas chemioterapii. *Pol. Merk. Lek.* 19, 340-342.
- Lisowska G., Namysłowski G., Hajduk A., Polok A., Tomaszewska R., Misiołek M. (2006) Badania emisji otoakustycznych u dzieci podczas chemioterapii z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej. *Otolaryngol. Pol.* 50, 415-420.
- Lisowska G., Namysłowski G., Morawski K., Borkowska M., Wertelecka I. (2000a) Wpływ stymulacji kontralateralnej tonami oraz szumem szerokopasmowym na amplitudę sygnałów emisji spontanicznych. *Audiofonologia* 18, 197-206.
- Lisowska G., Namysłowski G., Morawski K., Strojek K. (2000b) Early detection of cochlear dysfunction in type 1 diabetic patients with and without microangiopathy. *J. Audiol. Med.* 1, 35-42.
- Lisowska G., Namysłowski G., Morawski K., Strojek K. (2001b) Early identification of hearing impairment in type 1 diabetic patients. *Otol. Neurotol.* 22, 316-320.
- Lisowska G., Namysłowski G., Morawski K., Strojek K. (2002a) Emisje otoakustyczne oraz audiometria odpowiedzi pniowych u chorych na cukrzycę insulinozależną. *Otolaryngol. Pol.* 56, 217-225.
- Lisowska G., Namysłowski G., Morawski K., Urbaniec N., Pietraszek E. (1998) Ocena DPOAE u dorosłych osób z cukrzycą typu 1. *Acoustical and Mechanical Methods in Biomedical Engineering* 111-114.
- Lisowska G., Namysłowski G., Morawski K., Widziszowska A., Hajduk A. (2003) The comparison of the efferent effect for click-evoked otoacoustic emissions and distortion product otoacoustic emissions in humans. *Structures – Waves – Human Health – Biomedical Engineering* 12, 151-156.
- Lisowska G., Smurzynski J., Morawski K., Namysłowski G., Probst R. (2002b) Influence of contralateral stimulation by two-tone complexes, narrow-band and broad-band noise signals on the 2f1-f2 distortion product otoacoustic emission levels in humans. *Acta Otolaryngol.* 122, 613-619.
- Long G.R., Talmadge C.L. (1997) Spontaneous otoacoustic emission frequency is modulated by heartbeat. *J. Acoust. Soc. Am.* 102, 2831-2848.
- Lonsbury-Martin B.L., Cutler W.M., Martin G.K. (1991) Evidence for the influence of aging on distortion-product otoacoustic emissions in humans. *J. Acoust. Soc. Am.* 89, 1749-1759.
- Lonsbury-Martin B.L., Martin G.K., McCoy M.J., Whitehead M.L. (1995) New approaches to the evaluation of the auditory system and a current analysis of otoacoustic emissions. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 112, 50-63.
- Lonsbury-Martin B.L., McCoy M.J., Whitehead M.L., Martin G.K. (1993) Clinical testing of distortion-product otoacoustic emissions. *Ear Hear* 14, 11-22.

- Lukas J.H. (1981) The role of efferent inhibition in human auditory attention: an examination of the auditory brainstem potentials. *Int. J. Neurosci.* 12, 137-145.
- Maison S., Micheyl C., Andeol G., Gallego S., Collet L. (2000) Activation of medial olivocochlear efferent system in humans: influence of stimulus bandwidth. *Hear Res.* 140, 111-125.
- Maison S., Micheyl C., Chays A., Collet L. (1997a) Medial olivocochlear system stabilizes active cochlear micromechanical properties in humans. *Hear Res.* 113, 89-98.
- Maison S., Micheyl C., Collet L. (1997b) Medial olivocochlear efferent system in humans studied with amplitude-modulated tones. *J. Neurophysiol.* 77, 1759-1768.
- Maison S., Micheyl C., Collet L. (1999a) The medial olivocochlear efferent system in humans: structure and function. *Scand. Audiol. Suppl.* 51, 77-84.
- Maison S., Micheyl C., Collet L. (1999b) Sinusoidal amplitude modulation alters contralateral noise suppression of evoked otoacoustic emissions in humans. *Neuroscience* 91, 133-138.
- Maison S.F., Liberman M.C. (2000) Predicting vulnerability to acoustic injury with a noninvasive assay of olivocochlear reflex strength. *J. Neurosci.* 20, 4701-4707.
- Maison S.F., Luebke A.E., Liberman M.C., Zuo J. (2002) Efferent protection from acoustic injury is mediated via alpha9 nicotinic acetylcholine receptors on outer hair cells. *J. Neurosci.* 22, 10838-10846.
- Martin G.K., Probst R., Lonsbury-Martin B.L. (1990) Otoacoustic emissions in human ears: normative findings. *Ear Hear* 11, 106-120.
- Maurer J., Hinni M., Beck A., Mann W. (1995) Effects of contralateral white noise stimulation on transitory evoked otoacoustic emissions in patients with acoustic neuroma. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 112, 369-374.
- May B., McQuone S., Lavoie A. (1995) Effects of olivocochlear lesions on intensity discrimination in cats. *Association for Research in Otolaryngology Abstr.*, 146.
- Micheyl C., Carbonnel O., Collet L. (1995) Medial olivocochlear system and loudness adaptation: differences between musicians and non-musicians. *Brain Cogn.* 29, 127-136.
- Micheyl C., Collet L. (1996) Involvement of the olivocochlear bundle in the detection of tones in noise. *J. Acoust. Soc. Am.* 99, 1604-1610.
- Micheyl C., Khalfa S., Perrot X., Collet L. (1997a) Difference in cochlear efferent activity between musicians and non-musicians. *NeuroReport* 8, 1047-1050.
- Micheyl C., Perrot X., Collet L. (1997b) Relationship between auditory intensity discrimination in noise and olivocochlear efferent system activity in humans. *Behav. Neurosci.* 111, 801-807.
- Moore J.K., Simmons D.D., Guan Y. (1999) The human olivocochlear system: organization and development. *Audiol. Neurootol.* 4, 311-325.
- Morand-Villeneuve N., Veuillet E., Perrot X. i in. (2005) Lateralization of the effects of the benzodiazepine drug oxazepam on medial olivocochlear system activity in humans. *Hear Res.* 208, 101-106.
- Morand N., Bouvard S., Ryvlin P. i in. (2001) Asymmetrical localization of benzodiazepine receptors in the human auditory cortex. *Acta Otolaryngol.* 121, 293-296.
- Morand N., Collet L., Veuillet E. (2000a) Test-retest reliability of contralateral acoustic suppression of transiently evoked otoacoustic emissions in normal-hearing humans. *J. Audiol. Med.* 9, 170-178.
- Morand N., Khalfa S., Ravazzani P. i in. (2000b) Frequency and temporal analysis of contralateral acoustic stimulation on evoked otoacoustic emissions in humans. *Hear Res.* 145, 52-58.
- Morand N., Veuillet E., Gagnieu M.C., Lemoine P., Collet L. (1998) Benzodiazepines alter cochleo-cochlear loop in humans. *Hear Res.* 121, 71-76.
- Morawski K., Namysłowski G., Kossowska I., Lisowska G., Urbaniec P. (2001) Assessment of the medial olivocochlear efferent system in children. pure tone 1.0 kHz and 2.0 kHz suppressive effects on transient evoked otoacoustic emission. *Scand. Audiol. Suppl.* 112-115.
- Morawski K., Namysłowski G., Lisowska G., Bazowski P., Kwiek S., Telischi F.F. (2004) Intraoperative monitoring of cochlear function using distortion product otoacoustic emissions (DPOAEs) in patients with cerebellopontine angle tumors. *Otol. Neurotol.* 25, 818-825.
- Morawski K., Namysłowski G., Urban I., Lisowska G., Skalski J. (2003a) Wpływ leków stosowanych w znieczuleniu ogólnym oraz w okresie okołoperacyjnym na emisję otoakustyczną wywołaną trzaskiem (TEOAE) u dzieci operowanych z powodu wrodzonych wad serca (cz. II). *Otolaryngol. Pol.* 57, 407-415.
- Morawski K., Telischi F.F., Merchant F., Abiy L.W., Lisowska G., Namysłowski G. (2003b) Role of mannitol in reducing posts ischemic changes in distortion-product otoacoustic emissions (DPOAEs): a rabbit model. *Laryngoscope* 113, 1615-1622.
- Morawski K., Telischi F.F., Merchant F., Namysłowski G., Lisowska G., Lonsbury-Martin B.L. (2003c) Preventing internal auditory artery vasospasm using topical papaverine: an animal study. *Otol. Neurotol.* 24, 918-926.
- Morawski K., Telischi F.F., Niemczyk K. (2006) A model of real time monitoring of the cochlear function during an induced local ischemia. *Hear Res.* 212, 117-127.
- Morgenstern C., Biermann E., Zangemeister W.H. (1995) The efferent innervation of outer hair cells in humans: physiological investigations. *Acta Otolaryngol.* 115, 206-210.
- Morlet T., Collet L., Salle B., Morgon A. (1993) Functional maturation of cochlear active mechanisms and of the medial olivocochlear system in humans. *Acta Otolaryngol.* 113, 271-277.
- Morlet T., Hamburger A., Kuint J. i in. (2004) Assessment of medial olivocochlear system function in pre-term and full-term newborns using a rapid test of transient otoacoustic emissions. *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.* 29, 183-190.
- Morlet T., Norman M., Hood L., Berlin C. (2000) MOCS function in children with language impairment. *Association for Research in Otolaryngology Abstr.*, 543.
- Mott J.B., Norton S.J., Neely S.T., Warr W.B. (1989) Changes in spontaneous otoacoustic emissions produced by acoustic stimulation of the contralateral ear. *Hear Res.* 38, 229-242.
- Moulin A., Carrier S. (1998) Time course of the medial olivocochlear efferent effect on otoacoustic emissions in humans. *NeuroReport* 9, 3741-3744.
- Moulin A., Collet L., Duclaux R. (1993) Contralateral auditory stimulation alters acoustic distortion products in humans. *Hear Res.* 65, 193-210.
- Moulin A., Collet L., Morgon A. (1992) Influence of spontaneous otoacoustic emissions (SOAE) on acoustic distortion product input/output functions: does the medial efferent system act differently in the vicinity of an SOAE? *Acta Otolaryngol.* 112, 210-214.
- Muchnik C., Ari-Even Roth D., Othman-Jebara R., Putter-Katz H., Shabtai E.L., Hildesheimer M. (2004) Reduced medial olivocochlear bundle system function in children with auditory processing disorders. *Audiol. Neurootol.* 9, 107-114.
- Murphy W.J., Tubis A., Talmadge C.L., Long G.R. (1995) Relaxation dynamics of spontaneous otoacoustic emissions perturbed by external tones. II. Suppression of interacting emissions. *J. Acoust. Soc. Am.* 97, 3711-3720.
- Murugasu E., Russell I.J. (1996) The effect of efferent stimulation on basilar membrane displacement in the basal turn of the guinea pig cochlea. *J. Neurosci.* 16, 325-332.

- Musiek F., Smurzynski J., Bernstein S. (1994) Otoacoustic emissions testing in adults. *Am. J. Otol.* 15, 21-28.
- Namyslowski G., Morawski K., Kossowska I., Lisowska G., Koehler B., Jarosz-Chobot P. (2001a) Contralateral suppression of TEOAE in diabetic children. Effects of 1.0 kHz and 2.0 kHz pure tone stimulation – preliminary study. *Scand. Audiol. Suppl.* 126-129.
- Namyslowski G., Morawski K., Urbaniec N. i in. (2001b) The hearing system in newborns from the Upper Silesia. Assessment of TEOAE depending on selected parameters of delivery disorders. *Scand. Audiol. Suppl.* 21-24.
- Namyslowski G., Hajduk A., Lisowska G., Morawski K., Widziszowska A., Nałogowska-Głońska K. (2004) Influence of the chronic renal failure on the cochlear function. *Structures – Waves – Human Health – Biomedical Engineering* 13, 85-90.
- Namyslowski G., Lisowska G., Morawski K., Hajduk A., Widziszowska A., Borkowska M. (2002) Influence of linear and nonlinear mode of click evoked otoacoustic emissions on the efferent effect in humans. *Structures – Waves – Biomedical Engineering* 301-310.
- Namyslowski G., Morawski K., Urban I., Lisowska G., Skalski J. (2003) Wpływ krążenia pozaustrojowego oraz hipotermii na emisję otoakustyczną wywołaną trzaskiem (TEOAE) u dzieci operowanych z powodu wrodzonych wad serca (cz. I). *Otolaryngol. Pol.* 52, 263-269.
- Neely S.T., Johnson T.A., Gorga M.P. (2005) Distortion-product otoacoustic emission measured with continuously varying stimulus level. *J. Acoust. Soc. Am.* 117, 1248-1259.
- Nieder P., Nieder I. (1970) Stimulation of efferent olivocochlear bundle causes release from low level masking. *Nature* 227, 184-185.
- Nieschalk M., Beneking R., Stoll W. (1997) Increased amplitude of distortion product emissions in the human caused by contralateral low intensity acoustic stimulation]. *HNO* 45, 378-384.
- Nolle C., Ptok M., Ekkernkamp A., Ernst A. (1999) TEOAE suppression in patients with mild traumatic brain injury. *Association for Research in Otolaryngology Abstr.*, 680.
- Norman M., Thornton A.R. (1993) Frequency analysis of the contralateral suppression of evoked otoacoustic emissions by narrow-band noise. *Br. J. Audiol.* 27, 281-289.
- Norton S. (1994) Emerging role of evoked otoacoustic emissions in neonatal hearing screening. *Am. J. Otol.* 15, 4-14.
- Norton S.J., Widen J.E. (1990) Evoked otoacoustic emissions in normal-hearing infants and children: emerging data and issues. *Ear Hear* 11, 121-127.
- Obrebowski A., Walczak M., Swidzinski P., Karlik M., Kurywczak-Grykiel K., Obrebowska-Karsznia Z. (2003) Preliminary results of objective audiological assessment of children with hearing impairment selected in neonatal hearing screening]. *Otolaryngol. Pol.* 57, 531-535.
- Parthasarathy T.K. (2001) Aging and contralateral suppression effects on transient evoked otoacoustic emissions. *J. Am. Acad. Audiol.* 12, 80-85.
- Pasanen E.G., McFadden D. (2000) An automated procedure for identifying spontaneous otoacoustic emissions. *J. Acoust. Soc. Am.* 108, 1105-1116.
- Patterson J.V., Michalewski H.J., Thompson L.W., Bowman T.E., Litzelman D.K. (1981) Age and sex differences in the human auditory brainstem response. *J. Gerontol.* 36, 455-462.
- Patuzzi R.B., Thompson M.L. (1991) Cochlear efferent neurones and protection against acoustic trauma: protection of outer hair cell receptor current and interanimal variability. *Hear Res.* 54, 45-58.
- Penner M.J., Glotzbach L., Huang T. (1993) Spontaneous otoacoustic emissions: measurement and data. *Hear Res.* 68, 229-237.
- Perrot X., Micheyl C., Khalifa S., Collet L. (1999) Stronger bilateral efferent influences on cochlear biomechanical activity in musicians than in non-musicians. *Neurosci. Lett.* 262, 167-170.
- Philibert B., Veuillet E., Collet L. (1998) Functional asymmetries of crossed and uncrossed medial olivocochlear efferent pathways in humans. *Neurosci. Lett.* 253, 99-102.
- Pickles J.O., Comis S.D., Osborne M.P. (1984) Cross-links between stereocilia in the guinea pig organ of Corti, and their possible relation to sensory transduction. *Hear Res.* 15, 103-112.
- Pillsbury H.C., 3rd, Pulver S., Carrasco V.N. i in. (1992) Glyoxylic acid in the study of autonomic innervation in the gerbil cochlea. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 118, 413-416.
- Prasher D., Ryan S., Luxon L. (1994) Contralateral suppression of transiently evoked otoacoustic emissions and neuro-otology. *Br. J. Audiol.* 28, 247-254.
- Probst R. (1990) Otoacoustic emissions: an overview. *Adv. Otorhinolaryngol.* 44, 1-91.
- Probst R., Harris F.P. (1993) Transiently evoked and distortion-product otoacoustic emissions. Comparison of results from normally hearing and hearing-impaired human ears. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 119, 858-860.
- Probst R., Lonsbury-Martin B.L., Martin G.K., Coats A.C. (1987) Otoacoustic emissions in ears with hearing loss. *Am. J. Otolaryngol.* 8, 73-81.
- Puel J.L., Rebillard G. (1990) Effect of contralateral sound stimulation on the distortion product 2F1-F2: evidence that the medial efferent system is involved. *J. Acoust. Soc. Am.* 87, 1630-1635.
- Puria S., Guinan J.J., Jr., Liberman M.C. (1996) Olivocochlear reflex assays: effects of contralateral sound on compound action potentials versus ear-canal distortion products. *J. Acoust. Soc. Am.* 99, 500-507.
- Qiu W.W., Stucker F.J. (1998) Characterization of acoustic reflex latency in normal-hearing subjects. *Scand. Audiol.* 27, 43-49.
- Quaranta A., Gandolfi A., Fava G., Quaranta N., Zini C. (2000) Paradoxical effects of contralateral white noise on evoked otoacoustic emissions in ears with acoustic neuroma. *Acta Otolaryngol.* 120, 227-230.
- Quaranta N., Debole S., Di Girolamo S. (2001) Effect of ageing on otoacoustic emissions and efferent suppression in humans. *Audiology* 40, 308-312.
- Rajan R. (1988) Effect of electrical stimulation of the crossed olivocochlear bundle on temporary threshold shifts in auditory sensitivity. I. Dependence on electrical stimulation parameters. *J. Neurophysiol.* 60, 549-568.
- Rajan R. (1991) Protective function of the efferent pathways to the mammalian cochlea: a review. W: D. Dancer, R. Salvi, R. Hamernik (red.), *Noise-induced hearing loss*. St. Louis: Mosby.
- Rajan R. (1995) Frequency and loss dependence of the protective effects of the olivocochlear pathways in cats. *J. Neurophysiol.* 74, 598-615.
- Rasmussen G. (1960) Efferent fibers of cochlear nerve and cochlear nucleus. W: G. Rasmussen, W. Windle (red.), *Neural mechanisms of the auditory and vestibular system*. Springfield, IL: Charles C. Thomas, s. 105-115.
- Rasmussen G.L. (1946) The olivary peduncle and other fiber projections of the superior olivary complex. *J. Comp. Neurol.* 84, 141-219.
- Reiter E.R., Liberman M.C. (1995) Efferent-mediated protection from acoustic overexposure: relation to slow effects of olivocochlear stimulation. *J. Neurophysiol.* 73, 506-514.
- Robinette M. (1992) Clinical observations with transient evoked otoacoustic emissions with adults. *Semin. Hear* 13, 23-36.
- Robinette M.S., Glatke T.J. (1997) Otoacoustic emissions: clinical applications. Thieme.
- Russell I.J., Murugasu E. (1997) Medial efferent inhibition suppresses basilar membrane responses to near characteristic frequency tones of moderate to high intensities. *J. Acoust. Soc. Am.* 102, 1734-1738.

- Ryan S., Kemp D.T., Hinchcliffe R. (1991) The influence of contralateral acoustic stimulation on click-evoked otoacoustic emissions in humans. *Br. J. Audiol.* 25, 391-397.
- Rybak L.P. (1986) Drug ototoxicity. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 26, 79-99.
- Sahley T., Nador R., Musiek F. (1997) Efferent auditory system structure and function. San Diego: Singular Publishing Group.
- Scharf B., Magnan J., Collet L., Ulmer E., Chays A. (1994) On the role of the olivocochlear bundle in hearing: a case study. *Hear Res.* 75, 11-26.
- Skarżyński H., Mueller-Malesińska M., Ratyńska J., Senderski A. (2000) Badania przesiewowe noworodków i niemowląt pod kątem uszkodzenia słuchu w Polsce – doniesienie wstępne. *Audiofonologia* 18, 9-14.
- Sliwinska-Kowalska M. (1996) The role of evoked and distortion product otoacoustic emissions in the evaluation of industrial noise-induced hearing loss. *Otolaryngol. Pol.* 50, 306-317.
- Sliwinska-Kowalska M., Zamysłowska-Szymtke E., Szymczak W. i in. (2003) Ototoxic effects of occupational exposure to styrene and co-exposure to styrene and noise. *J. Occup. Environ. Med.* 45, 15-24.
- Smurzynski J., Jung M.D., Lafreniere D. i in. (1993) Distortion-product and click-evoked otoacoustic emissions of preterm and full-term infants. *Ear Hear* 14, 258-274.
- Smurzynski J., Lisowska G., Grzanka A., Namysłowski G., Probst R. (2003) Dynamic changes in spontaneous otoacoustic emissions produced by contralateral broadband noise. *Biophysics of the Cochlea from Molecules to Models* 488-497.
- Souter M. (1995) Suppression of stimulus frequency otoacoustic emissions by contralateral noise. *Hear Res.* 91, 167-177.
- Splanger K., Warr W. (1991) The descending auditory system. W: R. Altschuler, R. Bobbin, B. Clopton, D. Hoffman (red.), *Neurobiology of hearing: the central auditory system*. New York: Raven Press, s. 27-45.
- Sridhar T.S., Brown M.C., Sewell W.F. (1997) Unique postsynaptic signaling at the hair cell efferent synapse permits calcium to evoke changes on two time scales. *J. Neurosci.* 17, 428-437.
- Sridhar T.S., Liberman M.C., Brown M.C., Sewell W.F. (1995) A novel cholinergic „slow effect” of efferent stimulation on cochlear potentials in the guinea pig. *J. Neurosci.* 15, 3667-3678.
- Starr A., Picton T.W., Sininger Y., Hood L.J., Berlin C.I. (1996) Auditory neuropathy. *Brain* 119 (Pt 3), 741-753.
- Stover L., Norton S.J. (1993) The effects of aging on otoacoustic emissions. *J. Acoust. Soc. Am.* 94, 2670-2681.
- Strickland E.A., Burns E.M., Tubis A. (1985) Incidence of spontaneous otoacoustic emissions in children and infants. *J. Acoust. Soc. Am.* 78, 931-935.
- Sulkowski W.J., Guzek W.J., Kowalska S., Matyja W., Sward-Matyja M. (2002) Occupational hearing loss: new diagnostic opportunities]. *Med. Pr.* 53, 457-459.
- Takeyama M., Kusakari J., Nishikawa N., Wada T. (1992) The effect of crossed olivo-cochlear bundle stimulation on acoustic trauma. *Acta Otolaryngol.* 112, 205-209.
- Telischi F.F., Roth J., Stagner B.B., Lonsbury-Martin B.L., Balkany T.J. (1995a) Patterns of evoked otoacoustic emissions associated with acoustic neuromas. *Laryngoscope* 105, 675-682.
- Telischi F.F., Widick M.P., Lonsbury-Martin B.L., McCoy M.J. (1995b) Monitoring cochlear function intraoperatively using distortion product otoacoustic emissions. *Am. J. Otol.* 16, 597-608.
- Thornton A.R., Slaven A. (1995) The effect of stimulus rate on the contralateral suppression of transient evoked otoacoustic emissions. *Scand. Audiol.* 24, 83-90.
- Ulehlova L., Voldrich L., Janisch R. (1987) Correlative study of sensory cell density and cochlear length in humans. *Hear Res.* 28, 149-151.
- Velenovsky D.S., Glatke T.J. (2002) The effect of noise bandwidth on the contralateral suppression of transient evoked otoacoustic emissions. *Hear Res.* 164, 39-48.
- Veuille E., Collet L., Disant F., Morgon A. (1992) Tinnitus and medial cochlear efferent system. W: J. Arah, R. Dauman (red.), *Tinnitus 91*. Amsterdam: Kugler, s. 205-209.
- Veuille E., Collet L., Duclaux R. (1991) Effect of contralateral acoustic stimulation on active cochlear micromechanical properties in human subjects: dependence on stimulus variables. *J. Neurophysiol.* 65, 724-735.
- Veuille E., Duverdy-Bertholon F., Collet L. (1996) Effect of contralateral acoustic stimulation on the growth of click-evoked otoacoustic emissions in humans. *Hear Res.* 93, 128-135.
- Veuille E., Khalfa S., Collet L. (1999) Clinical relevance of medial efferent auditory pathways. *Scand. Audiol. Suppl.* 51, 53-62.
- Veuille E., Martin V., Suc B., Vesson J.F., Morgon A., Collet L. (2001) Otoacoustic emissions and medial olivocochlear suppression during auditory recovery from acoustic trauma in humans. *Acta Otolaryngol.* 121, 278-283.
- Wagner W., Heppelmann G., Kuehn M., Tisch M., Vonthein R., Zenner H.P. (2005) Olivocochlear activity and temporary threshold shift-susceptibility in humans. *Laryngoscope* 115, 2021-2028.
- White K.R., Maxon A.B. (1995) Universal screening for infant hearing impairment: simple, beneficial, and presently justified. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 32, 201-211.
- White K.R., Vohr B.R., Meyer S. i in. (2005) A multisite study to examine the efficacy of the otoacoustic emission/automated auditory brainstem response newborn hearing screening protocol: research design and results of the study. *Am. J. Audiol.* 14, s. 186-199.
- Whitehead M.L., McCoy M.J., Lonsbury-Martin B.L., Martin G.K. (1995a) Dependence of distortion-product otoacoustic emissions on primary levels in normal and impaired ears. I. Effects of decreasing L2 below L1. *J. Acoust. Soc. Am.* 97, 2346-2358.
- Whitehead M.L., Stagner B.B., McCoy M.J., Lonsbury-Martin B.L., Martin G.K. (1995b) Dependence of distortion-product otoacoustic emissions on primary levels in normal and impaired ears. II. Asymmetry in L1,L2 space. *J. Acoust. Soc. Am.* 97, 2359-2377.
- Williams D. (1994) The effect of the auditory efferents on acoustic distortion products in human subjects. Unpublished PhD Thesis. University of Sussex, Sussex.
- Williams D.M., Brown A.M. (1995) Contralateral and ipsilateral suppression of the 2f1-f2 distortion product in human subjects. *J. Acoust. Soc. Am.* 97, 1130-1140.
- Williams D.M., Brown A.M. (1997) The effect of contralateral broad-band noise on acoustic distortion products from the human ear. *Hear Res.* 104, 127-146.
- Williams E.A., Brookes G.B., Prasher D.K. (1993) Effects of contralateral acoustic stimulation on otoacoustic emissions following vestibular neurectomy. *Scand. Audiol.* 22, 197-203.
- Winslow R.L., Sachs M.B. (1988) Single-tone intensity discrimination based on auditory-nerve rate responses in backgrounds of quiet, noise, and with stimulation of the crossed olivocochlear bundle. *Hear Res.* 35, 165-189.
- Wright K., Glatke T. (1986) Spontaneous otoacoustic emissions in normal ears. W: M. Collins, T. Glatke, L. Harker (red.), *Sensorineural hearing loss: mechanisms, diagnosis, treatment*. Iowa City, IA: University of Iowa Press.
- Zenner H.P., Zimmermann R., Gitter A.H. (1988) Active movements of the cuticular plate induce sensory hair motion in mammalian outer hair cells. *Hear Res.* 34, 233-239.
- Zenner H.P., Zimmermann U., Gitter A.H. (1987) Fast motility of isolated mammalian auditory sensory cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 149, 304-308.

- Zheng X.Y., Henderson D., Hu B.H., Ding D.L., McFadden S.L. (1997a) The influence of the cochlear efferent system on chronic acoustic trauma. *Hear Res.* 107, 147-159.
- Zheng X.Y., Henderson D., McFadden S.L., Hu B.H. (1997b) The role of the cochlear efferent system in acquired resistance to noise-induced hearing loss. *Hear Res.* 104, 191-203.
- Zheng X.Y., McFadden S.L., Ding D.L., Henderson D. (2000) Cochlear de-efferentation and impulse noise-induced acoustic trauma in the chinchilla. *Hear Res.* 144, 187-195.