



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΑΚΟΥΟΛΟΓΙΑ & ΝΕΥΡΩΤΟΛΟΓΙΑ

Διπλωματική Εργασία

**ΩΤΟΑΚΟΥΣΤΙΚΕΣ ΕΚΠΟΜΠΕΣ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΠΑΡΑΜΟΡΦΩΣΗΣ ΣΤΑ 6 kHz
ΩΣ ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΜΟΥΣΙΚΗ**

Όνομα : Ιωάννης Καραπατσάς

Αριθμός Μητρώου: 7450322200013

Επιβλέπων : Θάνος Μπίμπας

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Θάνος Μπίμπας	Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας, Α' Πανεπιστημιακή Ωτορινολαρυγγολογική Κλινική, ΕΚΠΑ
Κώστας Παστιάδης	Καθηγητής Τμήματος Μουσικών Σπουδών ΑΠΘ
Γιάννης Ξενέλης	Ομότιμος Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας ΕΚΠΑ

Ημερομηνία υποστήριξης της διπλωματικής εργασίας: 20 Νοεμβρίου 2024

**ΩΤΟΑΚΟΥΣΤΙΚΕΣ ΕΚΠΟΜΠΕΣ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΠΑΡΑΜΟΡΦΩΣΗΣ ΣΤΑ 6 kHz
ΩΣ ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΜΟΥΣΙΚΗ**

Ιωάννης Γ. Καραπατσάς

Ωτορινολαρυγγολόγος

ΑΘΗΝΑ 2024

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η βαρηκοΐα από έκθεση σε θόρυβο αποτελεί το δεύτερο σε συχνότητα αίτιο νευροαισθητήριας βαρηκοΐας μετά την πρεσβυακουσία, παράλληλα όμως ως πάθηση θεωρείται αποτρέψιμη. Οι κλινικές μελέτες στον άνθρωπο εφαρμόζοντας πρωτόκολλα πρόκλησης παροδικής μετατόπισης του ουδού ακοής διερευνούν την αποτελεσματικότητα ωτοπροστατευτικών ή θεραπευτικών παραγόντων καθώς και το όφελος από τη χρήση συσκευών προστασίας της ακοής. Η ανάγκη σύγκρισης των συμπερασμάτων διαφορετικών κλινικών μελετών έχει οδηγήσει στην καθιέρωση τυποποιημένων πρωτοκόλλων έκθεσης των εθελοντών στο βλαπτικό ηχητικό ερέθισμα που αποδεδειγμένα και με ασφάλεια προκαλεί παροδική διαταραχή στην κοχλιακή λειτουργία, αλλά και στην αναζήτηση αξιόπιστων και κατάλληλων βιοδεικτών που μπορούν να ανιχνεύσουν ακόμη και τις υποκλινικές προκαλούμενες κοχλιακές βλάβες.

Το 2011 οι Le Prell και συν. και στη συνέχεια, το 2024, οι Ηλιάδου και συν. παρουσίασαν ειδικά επεξεργασμένα μουσικά αρχεία με το χαρακτηριστικό της μικρής μεταβλητότητας του μέσου επιπέδου έντασης κατά τη διάρκεια ροής των τραγουδιών, τα οποία αποδεδειγμένα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την πρόκληση παροδικής μετατόπισης του ουδού ακοής σε υγιείς εθελοντές. Η καταγραφή των μεταβολών του πλάτους των ωτοακουστικών εκπομπών προϊόντων παραμόρφωσης σε σχέση με το χρόνο μετά την έκθεση έχει χρησιμοποιηθεί σε μελέτες του Sutton (1994), του Engdahl (1996) και των Engdahl και Kemp (1996), στις οποίες ως χορηγούμενο βλαπτικό ερέθισμα χρησιμοποιήθηκε συνεχής τόνος ή στενής ζώνης θόρυβος. Με δεδομένη την απουσία μελετών όσον αφορά τον τρόπο μεταβολής του πλάτους των ωτοακουστικών εκπομπών προϊόντων παραμόρφωσης του ωτός μετά από χορήγηση μουσικού ερεθίσματος σταθερής στάθμης ηχητικής πίεσης και ικανής έντασης και διάρκειας, διενεργήσαμε την παρούσα πειραματική μελέτη με σκοπό την καταγραφή των μεταβολών αυτών στο αμέσως μετά την έκθεση χρονικό διάστημα. Σε αυτή την πιλοτική μελέτη οι καταγραφές των μεταβολών αποτυπώνουν την παροδική διαταραχή της λειτουργίας των έξω τριχωτών κυττάρων του κοχλίου και το ρυθμό ανάκαμψης αυτής σε συνάρτηση με το χρόνο, αναδεικνύοντας την αξία της χρήσης των ωτοακουστικών εκπομπών προϊόντων παραμόρφωσης ως βιοδείκτη σε κλινικές μελέτες με αντικείμενο τη θορυβογενή βαρηκοΐα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η τρέχουσα έρευνα με αντικείμενο την αποτελεσματικότητα ωτοπροστατευτικών παραγόντων στην πρόληψη προσωρινής ή μόνιμης μετατόπισης του ουδού ακοής λόγω υπερέκθεσης σε θόρυβο αναζητά αντικειμενικούς και αξιόπιστους βιοδείκτες που έχουν την ικανότητα να ανιχνεύσουν υποκλινικές βλάβες της κοχλιακής λειτουργίας. Οι καταγραφές του πλάτους των ωτοακουστικών εκπομπών προϊόντων παραμόρφωσης (DPOAEs) ανιχνεύουν τη διαταραχή της λειτουργίας των έξω τριχωτών κυττάρων που παρατηρείται λόγω της βλαπτικής επίδρασης του θορύβου και χρησιμοποιούνται συχνά ως μέτρο έκβασης πειραματικών και κλινικών μελετών. Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήσαμε ένα επικυρωμένο παράδειγμα πρόκλησης TTS μετά από έκθεση εθελοντών σε μουσική, με σκοπό την καταγραφή των μεταβολών του πλάτους των DPOAEs στα 6 kHz σε συνάρτηση με το χρόνο.

Μεθοδολογία: Επιλέχθηκαν ενήλικες εθελοντές με φυσιολογικά ευρήματα κατά την ωτολογική εξέταση, την τονική ακοομετρία και την τυμπανομετρία. Μέσω ακουστικών κεφαλής χορηγήθηκε μουσικό ερέθισμα στο αριστερό αυτί δεκατριών συμμετεχόντων, σε ένταση 100 dBA και διάρκεια δεκαπέντε λεπτών. Ακολούθησε καταγραφή του πλάτους των DPOAEs του αριστερού ωτός στα 6 kHz σε έξι προκαθορισμένα χρονικά σημεία, στα 2, 4, 8, 16, 32 και 64 λεπτά μετά το πέρας της έκθεσης. Οι συμμετέχοντες ερωτήθηκαν για την παρουσία εμβοών ή αισθήματος πληρότητας του αριστερού ωτός με τη λήξη της έκθεσης, για το επίπεδο άνεσης κατά τη διάρκεια της ακρόασης και προσήλθαν για επανεξέταση (τονική ακοομετρία και μέτρηση πλάτους DPOAEs 6 kHz) εντός χρονικού διαστήματος 72 ωρών.

Αποτελέσματα: Διαπιστώσαμε πτώση του πλάτους των DPOAEs 6 kHz στους περισσότερους συμμετέχοντες, ιδιαίτερα στις μετρήσεις των 2 και 4 λεπτών μετά την έκθεση. Στις επόμενες μετρήσεις καταγράφηκε σταδιακή ανάκαμψη του πλάτους των εκπομπών, ώστε στη μέτρηση των 64 λεπτών οι τιμές του πλάτους να προσεγγίζουν πλέον το επίπεδο των τιμών αναφοράς. Σε έναν εθελοντή καταγράψαμε αύξηση του πλάτους των DPs στη μέτρηση των 2 λεπτών αλλά ακολούθησε σημαντική πτώση του πλάτους στη μέτρηση των 4 λεπτών. Σε 4 συμμετέχοντες δεν παρατηρήθηκαν αξιόλογες μεταβολές του πλάτους των εκπομπών μετά την έκθεση. Η δοκιμασία ήταν καλά ανεκτή από τους συμμετέχοντες, ενώ 4 άτομα ανέφεραν εμβοές βραχείας διάρκειας. Σε τρεις εθελοντές διαπιστώθηκε ακοομετρικά TTS το επόμενο μετά την έκθεση εικοσιτετράωρο.

Συζήτηση: Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που περιγράφει το ρυθμό μεταβολής του πλάτους των DPOAEs στα 6 kHz σε σχέση με το χρόνο μετά από έκθεση σε μουσικό ερέθισμα

ικανής έντασης και διάρκειας ώστε να προκαλέσει παροδική μετατόπιση του ουδού ακοής σε ενήλικες εθελοντές με φυσιολογική ακοή. Η παρατηρούμενη σημαντική πτώση του πλάτους των εκπομπών στα πρώτα 4 λεπτά ακολουθείται από σταδιακή επάνοδο των τιμών των εκπομπών στα επίπεδα των τιμών αναφοράς μέχρι το χρονικό σημείο των 64 λεπτών μετά την έκθεση. Μερικοί εθελοντές δεν παρουσίασαν μεταβολή του πλάτους των εκπομπών, φαινόμενο που μπορεί να αποδοθεί σε ατομικές διαφορές ευαισθησίας στην υπερέκθεση σε θόρυβο.

Συμπεράσματα: Η μελέτη καταγράφει τις αλλαγές του πλάτους των DPOAEs 6 kHz σε σχέση με το χρόνο που αντιστοιχούν στη μεταβολή της λειτουργίας των έξω τριχωτών κυττάρων λόγω της έκθεσης στο βλαπτικό ηχητικό ερέθισμα, επιβεβαιώνοντας το ρόλο των DPOAEs ως αξιόπιστου και ευαίσθητου βιοδείκτη της σύγχρονης έρευνας στο αντικείμενο της θορυβογενούς βαρηκοΐας.

Λέξεις - κλειδιά: Ωτοακουστικές εκπομπές προϊόντων παραμόρφωσης, DPOAE, 6 kHz, χρόνος, βιοδείκτες, βαρηκοΐα από έκθεση σε θόρυβο, βαρηκοΐα από έκθεση σε μουσική, παροδική μετατόπιση ουδού ακοής, TTS

ABSTRACT

Introduction: Current research regarding the effectiveness of otoprotective agents in the prevention of temporary or permanent threshold shift due to noise exposure is seeking objective and reliable biomarkers, able to detect subclinical impairments of cochlear function. Measurements of the distortion products otoacoustic emissions amplitude levels detect the outer hair cell impairment caused by the damaging effect of noise and they are often used as an outcome measure in experimental and clinical studies. In the present study we used a validated TTS inducing paradigm exposing volunteers to music, with the aim of measuring the amplitude changes of DPOAEs at 6 kHz in relation to time.

Method: Adult volunteers with normal findings at the otologic examination and normal pure tone audiometry and tympanometry measurements were recruited. The left ear of thirteen volunteers was exposed to music stimulus by means of headphones, at 100 dBA sound pressure level for a fifteen-minute duration time. DPOAEs amplitude level measurement was performed at six predetermined time points, at 2', 4', 8', 16', 32' and 64' post-exposure. The participants were questioned about tinnitus or aural fullness symptoms at the end of the

exposure procedure and about the comfort level they experienced during the exposure to music. Follow-up examination (pure tone audiometry and DPOAEs 6 kHz level measurement) was performed in the next 72 hours.

Results: A decrease in DPOAEs 6 kHz amplitude level was observed for most participants, mainly at the 2' and 4' post-exposure measurement. Gradual recovery of DPOAE amplitude level was detected at sequential measurements, so that at 64' the amplitude level approached the reference values. One volunteer presented an increase of DPOAE amplitude level at 2', followed by a significant decrease at the 4' measurement. In four volunteers we did not record any significant amplitude shift post-exposure. The procedure was well tolerated by the participants, whereas four persons experienced short-term tinnitus. In three volunteers we observed a TTS at the time of follow-up pure tone audiometry.

Discussion: The present study is the first one to record the rate of DPOAEs 6 kHz amplitude level shift in relation to time, following exposure to music stimulus with level and duration features potent enough to cause temporary threshold shift in healthy adults with normal hearing. The observed significant decrease of amplitude level recorded at the first four-minute measurements was succeeded by a gradual recovery of amplitude to the levels of reference values at the 64' time point. Some volunteers did not present any significant DP amplitude shift, probably due to differences regarding personal susceptibility to noise overexposure.

Conclusion: This study records the time-related DPOAEs 6 kHz amplitude level shift that represents the functional impairment of outer hair cells due to noise exposure, confirming the role of DPOAEs as a reliable and sensitive biomarker of current research in the field of noise-induced hearing loss.

Keywords: Distortion product otoacoustic emissions, DPOAE, 6 kHz, time, biomarker, noise-induced hearing loss, music-induced hearing loss, temporary threshold shift, TTS

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών Ακοολογίας - Νευρωτολογίας, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον καθηγητή Ωτορινολαρυγγολογίας Θάνο Μπίμπα διότι μου πρόσφερε τη δυνατότητα συμμετοχής στην πολύ ενδιαφέρουσα παρούσα ερευνητική μελέτη της Α' Πανεπιστημιακής Ωτορινολαρυγγολογικής Κλινικής του ΕΚΠΑ και παράλληλα παρείχε πρόθυμα τις υποδείξεις και τη βοήθειά του σε όλα τα στάδια της εργασίας.

Οι βάσεις της παρούσας μελέτης βρίσκονται σε προγενέστερες ερευνητικές μελέτες της ωτορινολαρυγγολόγου Ελευθερίας Ηλιάδου, που αποτέλεσαν και αντικείμενο της διδακτορικής της διατριβής. Την ευχαριστώ ολόψυχα για τις οδηγίες, τις συμβουλές και την εκπαίδευση που μου παρείχε. Επίσης πολλές ευχαριστίες οφείλω στον Κώστα Πασιιάδη, καθηγητή του Τμήματος Μουσικών Σπουδών του Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, καθώς με την εργασία και τις γνώσεις του υλοποιήθηκε το ακουστικό υλικό που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη.

Ευχαριστώ θερμά τον Χρήστο Τσιλιβίγκο, ειδικευόμενο Ωτορινολαρυγγολογίας της Α' Πανεπιστημιακής Ωτορινολαρυγγολογικής Κλινικής, για την πρόθυμη συμμετοχή και ουσιαστική συμβολή του στην καταγραφή μετρήσεων των περιστατικών της μελέτης.

Ευχαριστώ ιδιαίτερως την Λαμπρινή Αγραπιδά, νοσηλεύτρια, υπεύθυνη του Ακοολογικού - Νευρωτολογικού Εργαστηρίου του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Αθηνών για την πολύτιμη βοήθειά της στην αντιμετώπιση τεχνικών προβλημάτων κατά τη διενέργεια των μετρήσεων.

Στις συναδέλφους μου Σταυρούλα Καραϊσαλίδου και Έλενα Εξάρχου οφείλω πολλές ευχαριστίες για την υποστήριξή τους στην εκπόνηση της παρούσας μελέτης και εύχομαι ολόψυχα καλή σταδιοδρομία.

Στον καθηγητή μου Ιωάννη Ξενέλη θα ήθελα να εκφράσω τον σεβασμό και την ευγνωμοσύνη μου για τις συμβουλές και την εκπαίδευση που μου παρείχε κατά τα πρώτα μου βήματα στον τομέα της Ακοολογίας - Νευρωτολογίας, αποτελώντας αστείρευτη πηγή γνώσεων και εμπειρίας.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΚΡΩΝΥΜΩΝ	σελ. 9
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ	σελ. 10
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ	σελ. 11
I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	σελ. 12
I.1. Βαρηκοΐα από έκθεση σε θόρυβο	σελ. 12
I.2. Προσωρινή και μόνιμη μετατόπιση του ουδού ακοής (TTS, PTS)	σελ. 13
I.3. Ιστοπαθολογικά ευρήματα σε NIHL	σελ. 13
I.4. Κλινικές μελέτες σε NIHL / MIHL	σελ. 14
I.5. Βιοδείκτες στη NIHL	σελ. 16
I.6. Οι ωτοακουστικές εκπομπές προϊόντων παραμόρφωσης (DPOAEs) ως βιοδείκτης στη NIHL	σελ. 18
I.7. Σκοπός της μελέτης	σελ. 20
II. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	σελ. 22
II.1. Ένταξη στη μελέτη	σελ. 22
II.2. Αρχική αξιολόγηση	σελ. 22
II.3. Το ηχητικό υλικό της μελέτης	σελ. 24
II.4. Διαδικασία έκθεσης των συμμετεχόντων σε μουσική	σελ. 26
II.5. Αξιολογήσεις μετά την έκθεση σε μουσική	σελ. 26
II.6. Επανεξέταση των συμμετεχόντων εντός 72 ωρών	σελ. 27
III. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	σελ. 28
IV. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	σελ. 42
V. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	σελ. 52
VI. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	σελ. 53
VII. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ	σελ. 59
VII.1. Πρωτογενή δεδομένα των 13 εθελοντών που συμμετείχαν στη μελέτη	σελ. 59
VII.2. Έγκριση ερευνητικού πρωτόκολλου από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Γενικού Νοσοκομείου Αθήνας 'Ιπποκράτειο' (Α.Ε.Σ. 50/17.10.2023)	σελ. 64

ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΚΡΩΝΥΜΩΝ

ABR	Auditory Brainstem Response	Ακουστικά προκλητά δυναμικά εγκεφαλικού στελέχους
DPOAEs	Distortion Product Otoacoustic Emissions	Ωτοακουστικές εκπομπές προϊόντων παραμόρφωσης
EHF-PTA	Extended High Frequency Pure Tone Audiometry	Τονική ακοομετρία υπερυψηλών συχνοτήτων
HATS	Head and Torso Simulator	Προσομοιωτής κεφαλής και κορμού
LTAS	Long-term Average Spectrum	Μακροπρόθεσμο μέσο φάσμα
MIHL	Music-Induced Hearing Loss	Βαρηκοΐα από έκθεση σε μουσική
NIHL	Noise-Induced Hearing Loss	Βαρηκοΐα από έκθεση σε θόρυβο
NIOSH	National Institute of Occupational Safety and Health	Εθνικό Ινστιτούτο Ασφάλειας και Υγείας Εργασίας
OAEs	Otoacoustic Emissions	Ωτοακουστικές εκπομπές
OHCs	Outer Hair Cells	Έξω τριχωτά κύτταρα
PLD	Personal Listening Device	Προσωπική συσκευή ακρόασης
PTA	Pure Tone Audiometry	Ακοομετρία καθαρών τόνων
PTS	Permanent Threshold Shift	Μόνιμη μετατόπιση ουδού ακοής
RMS	Root Mean Square	Μέση τετραγωνική ρίζα
ROS	Reactive Oxygen Species	Αντιδρώσες μορφές οξυγόνου
SNR	Signal-to-Noise Ratio	Αναλογία σήματος προς θόρυβο
SPL	Sound Pressure Level	Στάθμη ηχητικής πίεσης
TEOAEs	Transient Evoked Otoacoustic Emissions	Παροδικά προκλητές ωτοακουστικές εκπομπές
THI	Tinnitus Handicap Inventory	Καταγραφή αναπηρίας εμβοών
TTS	Temporary Threshold Shift	Προσωρινή μετατόπιση ουδού ακοής
WHO	World Health Organization	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1 (σ. 28)	Φύλο συμμετεχόντων (απόλυτη και σχετική συχνότητα)
Πίνακας 2 (σ. 29)	Ηλικία συμμετεχόντων σε έτη (μέση τιμή, διάμεση τιμή, σταθερή απόκλιση, ελάχιστη και μέγιστη τιμή)
Πίνακας 3α (σ. 32)	Ελάχιστη τιμή, μέγιστη τιμή, μέση τιμή και σταθερή απόκλιση ουδού αέρινης αγωγής ανά συχνότητα. Τιμές αναφοράς δεξιού ωτός σε μονάδες dB HL.
Πίνακας 3β (σ. 33)	Ελάχιστη τιμή, μέγιστη τιμή, μέση τιμή και σταθερό σφάλμα μέσης τιμής ουδού αέρινης αγωγής ανά συχνότητα. Τιμές αναφοράς αριστερού ωτός σε μονάδες dB HL.
Πίνακας 4 (σ. 34)	Επίπεδο άνεσης κατά τη διάρκεια της ακρόασης και αίσθημα πληρότητας αριστερού ωτός μετά την ακρόαση (κλίμακες 1-10)
Πίνακας 5 (σ. 35)	Απόλυτη και σχετική συχνότητα εμφάνισης εμβοών αριστερού ωτός μετά την έκθεση σε μουσική
Πίνακας 6 (σ. 37)	Ελάχιστη τιμή, μέγιστη τιμή, μέση τιμή και σταθερό σφάλμα μέσης τιμής του πλάτους των DPOAEs 6 kHz του αριστερού ωτός των εθελοντών πριν την έκθεση και σε διαδοχικά χρονικά σημεία μετά την έκθεση
Πίνακας 7 (σ. 39)	Ελάχιστη τιμή, μέγιστη τιμή, μέση τιμή και σταθερό σφάλμα μέσης τιμής ουδού αέρινης αγωγής ανά συχνότητα. Τιμές επανεξέτασης αριστερού ωτός σε μονάδες dB HL.
Πίνακας 8 (σ. 40)	Απόλυτη και σχετική συχνότητα επανόδου του ουδού αέρινης αγωγής του αριστερού ωτός κατά την επανεξέταση εντός 72 ωρών
Πίνακας 9 (σ. 41)	Ελάχιστη τιμή, μέγιστη τιμή, μέση τιμή και σταθερό σφάλμα μέσης τιμής του πλάτους των DPOAEs 6 kHz του αριστερού ωτός πριν την έκθεση και στην επανεξέταση εντός 72 ωρών μετά την έκθεση στο ηχητικό ερέθισμα

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ

Γράφημα 1 (σ. 29)	Ιστόγραμμα απόλυτων συχνοτήτων ηλικίας
Γράφημα 2 (σ. 30)	Ιστόγραμμα απόλυτων συχνοτήτων ηλικίας ανά φύλο (άνδρες, γυναίκες)
Γράφημα 3 (σ. 31)	Ιστόγραμμα απόλυτων συχνοτήτων ακουστικού ισοδύναμου όγκου αριστερού ωτός
Γράφημα 4α (σ. 31)	Μέση τιμή ουδού αέρινης αγωγής και σταθερή απόκλιση ανά συχνότητα. Τιμές αναφοράς δεξιού ωτός σε μονάδες dB HL.
Γράφημα 4β (σ. 32)	Μέση τιμή ουδού αέρινης αγωγής και σταθερό σφάλμα ανά συχνότητα. Τιμές αναφοράς αριστερού ωτός σε μονάδες dB HL.
Γράφημα 5 (σ. 34)	Μέση τιμή και σταθερό σφάλμα μέσης τιμής ± 2 σταθερά σφάλματα του επιπέδου άνεσης κατά τη διάρκεια ακρόασης και του αισθήματος πληρότητας του αριστερού ωτός με το πέρας της έκθεσης
Γράφημα 6 (σ. 36)	Κυτιόγραμμα με τα τεταρτημόρια και τη διάμεση τιμή του πλάτους των DPOAEs 6 kHz του αριστερού ωτός των εθελοντών πριν την έκθεση και σε διαδοχικά χρονικά σημεία μετά την έκθεση
Γράφημα 7 (σ. 37)	Μέση τιμή και σταθερό σφάλμα μέσης τιμής ± 2 σταθερά σφάλματα του πλάτους των DPOAEs 6 kHz του αριστερού ωτός των εθελοντών πριν την έκθεση και σε διαδοχικά χρονικά σημεία μετά την έκθεση
Γράφημα 8 (σ. 39)	Μέση τιμή ουδού αέρινης αγωγής και σταθερό σφάλμα ανά συχνότητα. Τιμές επανεξέτασης αριστερού ωτός σε μονάδες dB HL.
Γράφημα 9 (σ. 41)	Μέση τιμή του πλάτους των DPOAEs 6 kHz του αριστερού ωτός πριν την έκθεση και στην επανεξέταση εντός 72 ωρών μετά την έκθεση στο ηχητικό ερέθισμα

I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

I.1. Βαρηκοΐα από έκθεση σε θόρυβο

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO: World Report on Hearing 2021¹) εκτιμάται ότι μέχρι το 2050 σχεδόν 2,5 δισεκατομμύρια άνθρωποι θα πάσχουν από κάποιο βαθμό βαρηκοΐας και τουλάχιστον 700 εκατομμύρια άτομα θα χρειαστούν κάποιο είδος παρέμβασης για το πρόβλημα αυτό. Η βαρηκοΐα από θόρυβο (Noise-Induced Hearing Loss, NIHL) αποτελεί το δεύτερο σε συχνότητα αίτιο νευροαισθητήριας βαρηκοΐας μετά την πρεσβυακουσία, συνοδεύεται από σημαντικά κλινικά, κοινωνικά και οικονομικά προβλήματα, παράλληλα όμως θεωρείται αποτρέψιμη. Η βαρηκοΐα από θόρυβο οφείλεται στην έκθεση του ατόμου σε ήχους υψηλής έντασης λόγω επαγγελματικών συνθηκών (εργαζόμενοι στη ναυτιλία, ένοπλες δυνάμεις, βιομηχανία, ξυλεία, κατασκευές, ορυχεία, γεωργία, διασκέδαση, επαγγελματίες μουσικοί κ.ά.), περιβαλλοντικών συνθηκών (όπως θόρυβος από την κυκλοφορία ή από οικιακές συσκευές) ή στα πλαίσια ψυχαγωγικών δραστηριοτήτων (χώροι διασκέδασης και ιδιαίτερα τα νυκτερινά clubs, γυμναστήρια, συναυλιακοί χώροι, ακρόαση μουσικής σε οικιακό ηχοσύστημα ή με προσωπικές συσκευές ακρόασης) (Daniel 2007², Śliwińska-Kowalska και Zaborowski 2017³). Εκτιμάται ότι σχεδόν το 50% των ανθρώπων ηλικίας 12 – 35 ετών (περίπου 1,1 δισεκατομμύρια άνθρωποι) κινδυνεύουν να αναπτύξουν βαρηκοΐα λόγω παρατεταμένης και υπερβολικής έκθεσης σε δυνατούς ήχους, ή βαρηκοΐα από έκθεση σε μουσική (Music-Induced Hearing Loss, MIHL) λόγω μη ασφαλούς χρήσης προσωπικών συσκευών ακρόασης μουσικής (Personal Listening Devices, PLDs). Ένας ακροατής που χρησιμοποιεί συστηματικά προσωπική συσκευή ακρόασης, εάν ακούσει μουσική σε σταθερή ένταση 100 dBA για 15 λεπτά, επιβαρύνεται στον ίδιο βαθμό όσο και ένας εργαζόμενος στη βιομηχανία για 8 ώρες εργασίας σε περιβάλλον έκθεσης 85 dBA. Τα μέσα επίπεδα έντασης των PLDs, με τη ρύθμιση του χειριστηρίου έντασης σε ένδειξη από 5 έως 10, κυμαίνονται από 80 έως 115 dBA (Trzaskowski και συν. 2014⁴). Σε μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι το τυπικό μέσο επίπεδο έκθεσης κατά την ακρόαση μουσικής ανέρχεται σε 85 dBA αλλά ένα ποσοστό 5% των χρηστών εκτίθεται σε επίπεδα έντασης άνω των 100 dBA (Torre 2008⁵, Levey και συν. 2011⁶, Muchnik και συν. 2012⁷). Θεωρείται ότι η ακρόαση μουσικής με χρήση PLDs επί μία ώρα ημερησίως σε ένταση μέχρι 90 dBA δεν προκαλεί μόνιμη ακουστική βλάβη (Punch και συν. 2011⁸). Συνοδά ακοολογικά συμπτώματα της NIHL και MIHL αποτελούν οι εμβοές, η διπλακουσία, η υπερακουσία.

I.2. Προσωρινή και μόνιμη μετατόπιση του ουδού ακοής (TTS, PTS) ^{9,10}

Οι ακουστικές διαταραχές της NIHL / MIHL μπορεί να είναι προσωρινές ή μόνιμες. Η προσωρινή μετατόπιση του ουδού ακοής (Temporary Threshold Shift, TTS) αποτελεί αναστρέψιμο φαινόμενο που παρατηρείται μετά από έκθεση σε υψηλά επίπεδα θορύβου ή μουσικής. Στην TTS η μεταβολή του ουδού ακοής ανακάμπτει στα προ έκθεσης επίπεδα με την πάροδο του χρόνου σε διάστημα λεπτών / ωρών / ημερών ή εβδομάδων, με μέγιστο όριο τις 30 ημέρες μετά την έκθεση. Η σοβαρότητα της αρχικής βλάβης και η χρονική πορεία της αποκατάστασης της TTS εξαρτάται από α) τα χαρακτηριστικά του βλαπτικού παράγοντα: τον τύπο του τραύματος (μοναδική ή επαναλαμβανόμενη έκθεση), την ένταση και τη διάρκεια του ερεθίσματος (στιγμιαία ή συνεχόμενη έκθεση, βραχεία ή μακρά έκθεση), το είδος του ερεθίσματος (παλμικός ήχος ή συνεχής θόρυβος, ευρείας ή στενής δέσμης συχνοτήτων) και β) τα ατομικά χαρακτηριστικά: φύλο, ηλικία, προηγούμενο ιστορικό έκθεσης σε θόρυβο, σακχαρώδης διαβήτης, γονότυπος, κάπνισμα, διατροφή, χρήση ωτοπροστατευτικών μέσων, προϋπάρχουσα βαρηκοΐα, περίοδοι ησυχίας μεταξύ των εκθέσεων. Σε περίπτωση που το βλαπτικό ερέθισμα είναι ιδιαίτερα έντονο, υπάρχει το ενδεχόμενο η TTS να υποχωρήσει μερικώς, καταλείποντας μία μόνιμη μετατόπιση του ουδού ακοής.

Εάν η έκθεση σε θόρυβο είναι συνεχής ή επαναλαμβανόμενη, οι διαδοχικές TTS μπορεί να μεταπέσουν σε μόνιμη μετατόπιση του ουδού ακοής (Permanent Threshold Shift, PTS). Συνεπώς ως PTS ορίζεται η μετατόπιση του ουδού ακοής μετά από έκθεση σε θόρυβο, εφόσον παρέλθει το χρονικό διάστημα ανάκαμψης των 30 ημερών που αντιστοιχεί σε TTS. Εάν το βλαπτικό ερέθισμα είναι θόρυβος ευρείας ζώνης συχνοτήτων, η TTS και η αρχόμενη PTS χαρακτηρίζονται από μετατόπιση του ουδού ακοής με τη μορφή εγκοπής στα 4 έως 6 kHz, λόγω των ιδιοτήτων συντονισμού του ανθρώπινου έξω ακουστικού πόρου.

I.3. Ιστοπαθολογικά ευρήματα σε NIHL ^{9,11,12}

Τα παθολογοανατομικά ευρήματα προκλινικών μελετών στις οποίες πειραματόζωα υπεβλήθησαν σε έκθεση θορύβου υψηλής έντασης ανέδειξαν ότι οι παθογενετικοί μηχανισμοί TTS και PTS διαφέρουν.

Οι παθολογοανατομικές αλλοιώσεις που περιγράφονται στην TTS σε πειραματόζωα αναφέρονται σε μηχανικές βλάβες του κοχλία (διακοπή των συνδέσεων μεταξύ των στερεοοκροστών των έξω τριχωτών κυττάρων και του καλυπτηρίου υμένα, καταστροφή των στερεοοκροστών, απώλεια της ακεραιότητας του δικτυωτού υμένα ή της βασικής μεμβράνης).

Νεότερες προκλινικές μελέτες ανέδειξαν μοριακές και βιοχημικές μεταβολές που αντιστοιχούν σε προφλεγμονώδεις και προαποπτωτικές διαδικασίες και εντοπίζονται στα τριχωτά κύτταρα και τους στερεοοκροσσούς αυτών, στα στηρικτικά κύτταρα του οργάνου του Corti, στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα ινοκύτταρα της αγγειώδους ταινίας και του ελικοειδούς συνδέσμου και στις δενδριτικές αποφύσεις του ακουστικού νεύρου.

Οι κύριες βλάβες που αναγνωρίζονται ως αίτιο της PTS αποδίδονται στην εμφάνιση αντιδρωσών μορφών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS) μέσα στα τριχωτά κύτταρα του κοχλίου κατά τη διάρκεια αλλά και μετά το πέρας της έκθεσης σε θόρυβο, και την επακόλουθη δραστηριοποίηση μηχανισμών κυτταρικής βλάβης, απόπτωσης και / ή νέκρωσης των τριχωτών κυττάρων. Τα έξω τριχωτά κύτταρα είναι ιδιαίτερα ευάλωτα στην παραπάνω διαδικασία. Παράλληλα ο θόρυβος μπορεί να προκαλέσει αλλοιώσεις των συνάψεων έσω τριχωτών κυττάρων και νευρώνων, ακόμη και εάν τα τριχωτά κύτταρα ανακάμψουν στη φυσιολογική τους κατάσταση. Η βλάβη αυτή αποδίδεται σε διεγερτική τοξίκωση από απελευθέρωση γλουταμικού οξέος με συνέπεια το οίδημα των δενδριτών, ενώ η απώλεια συνάψεων είναι μόνιμη. Ακολουθεί βραδεία απώλεια νευρώνων του ελικοειδούς γαγγλίου με αποτέλεσμα τη διαταραχή της ικανότητας κωδικοποίησης του κοχλιακού νεύρου, ακόμη και εάν ο ουδός ευαισθησίας παραμένει φυσιολογικός.

1.4. Κλινικές μελέτες σε NIHL / MIHL

Η έρευνα PTS σε ανθρώπους περιορίζεται αποκλειστικά σε μελέτες παρατήρησης, διότι δεν είναι ηθικό να προκαλέσουμε μόνιμη ακουστική βλάβη σε εθελοντές χρησιμοποιώντας πειραματικές μεθόδους. Επιπροσθέτως οι μελέτες παρατήρησης στον άνθρωπο παρουσιάζουν μεθοδολογικές δυσκολίες διότι είναι δύσκολο να προσδιοριστεί η έκθεση σε θόρυβο ή μουσική (τύπος, ένταση, διάρκεια του βλαπτικού ερεθίσματος) ενώ ίσως συνυπάρχουν άλλοι παράγοντες που επιδεινώνουν την κοχλιακή λειτουργία, όπως πχ λήψη ωτοτοξικών φαρμάκων. Παράλληλα, οι προοπτικές μελέτες παρατήρησης σειράς (κούρτης) απαιτούν μακροχρόνια παρακολούθηση των περιστατικών.

Λόγω των παραπάνω δυσκολιών διενεργούνται προκλινικές μελέτες PTS σε πειραματόζωα, ενώ οι πειραματικές μελέτες στον άνθρωπο επικεντρώνονται στην πρόληψη ή μείωση της TTS. Οι μελέτες της TTS χρησιμοποιούνται στην κατανόηση της NIHL και MIHL, καθώς θεωρείται ότι η προστασία από TTS παρέχει απόδειξη ('proof of concept') της δυνατότητας προστασίας από PTS (Le Prell και συν. 2012a¹³, Le Prell και Bao 2012b¹⁴). Έχει διαπιστωθεί ότι

επαναλαμβανόμενες κοχλιακές βλάβες που συνοδεύονται από παροδική μετατόπιση του ουδού ακοής σχετίζονται με την εγκατάσταση μόνιμης διαταραχής της ακοής (Ryan και συν. 2016⁹). Οι μελέτες της TTS έχουν το πλεονέκτημα ότι είναι χρονικά συντομότερες, κοστίζουν λιγότερο, είναι ασφαλέστερες για τον συμμετέχοντα όσον αφορά τον κίνδυνο πρόκλησης μόνιμης βλάβης, είναι περισσότερο αποδεκτές από τους υποψηφίους και παρουσιάζουν μικρότερη πιθανότητα απώλειας περιστατικών κατά τη διάρκεια της μελέτης (Le Prell και συν. 2012a¹³). Εφόσον κατά τη διενέργεια πειραματικών μελετών TTS τηρούνται οι οδηγίες του NIOSH (1998)¹⁵ που αναφέρονται στα ανώτερα αποδεκτά ημερήσια επίπεδα δόσης θορύβου (με αναφορά σε ήχο ελεύθερου πεδίου), ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος πρόκλησης PTS.

Ενώ η εφαρμογή κλινικών μελετών πρόκλησης TTS έχει καθιερωθεί στη μελέτη της NIH, εντούτοις διαπιστώνεται ποικιλομορφία των πρωτοκόλλων όσον αφορά το είδος, τη διάρκεια, την ένταση του χορηγούμενου ερεθίσματος. Για την πρόκληση TTS έχουν χρησιμοποιηθεί ως ήχοι έκθεσης οι καθαροί τόνοι, ο λευκός θόρυβος, η στενή δέσμη θορύβου, ο θόρυβος δέσμης οκτάβας, όμως δεν αντιστοιχούν ως ερεθίσματα σε ήχους της καθημερινότητας και δεν είναι ευχάριστοι στην ακρόαση (Sutton και συν. 1994¹⁶, Engdahl και Kemp 1996a¹⁷, Engdahl 1996b¹⁸, Mills και συν. 1981¹⁹, Attias και συν. 2004²⁰, Quaranta και συν. 2004²¹, Lichtenhan και Chertoff 2008²²). Σε περιπτώσεις μελέτης βαρηκοΐας προκαλούμενης από μουσική (MIHL) το χορηγούμενο ερέθισμα είναι συνήθως ευχάριστο και αποδεκτό (Le Prell και Lobarinas 2015²³), προκύπτουν όμως προβλήματα λόγω ανομοιογένειας της έντασης του ηχητικού ερεθίσματος κατά τη διάρκεια της έκθεσης. Μελέτη έκθεσης σε μουσική υψηλής έντασης σε νυκτερινό club διαπίστωσε διαφορά έως 10 dB της έντασης του ερεθίσματος έκθεσης μεταξύ διαφορετικών ημερών (Kramer και συν. 2006²⁴). Σε κάποιες μελέτες οι ερευνητές αναθέτουν στους συμμετέχοντες την επιλογή του επιπέδου έντασης της μουσικής με αποτέλεσμα να μην επιτυγχάνεται TTS σε όλα τα άτομα (Le Prell και συν. 2012a¹³). Προτιμάται πλέον η επιλογή του επιπέδου έντασης από τον ερευνητή, όμως έχει διαπιστωθεί διαφορά έντασης έως 15 dB μεταξύ των μουσικών κομματιών μίας λίστας (Keppler και συν. 2010²⁵, Le Prell και συν. 2011a²⁶). Για να παρακαμφθεί το πρόβλημα της ανομοιογένειας έντασης κατά τη ροή του ακουστικού υλικού, ερευνητές έχουν επεξεργαστεί και αναπτύξει κατάλληλα το υλικό που χρησιμοποιούν ώστε να εξασφαλισθεί η έκθεση των συμμετεχόντων σε προκαθορισμένα, σχεδόν αμετάβλητα επίπεδα έντασης που αποδεδειγμένα προκαλούν TTS (Le Prell και συν. 2011a²⁶, Iliadou και συν. 2024²⁷). Για την ανάπτυξη πρωτοκόλλων κλινικών δοκιμών ωτοπροστατευτικών παραγόντων στον άνθρωπο και τη σύγκριση της αποτελεσματικότητάς τους, η ανάπτυξη επικυρωμένων παραδειγμάτων TTS από έκθεση σε μουσική εξασφαλίζει τυποποιημένες συνθήκες έκθεσης που προσομοιάζουν την καθημερινή ζωή, είναι εύκολα

αποδεκτά από τους συμμετέχοντες και μπορούν εύκολα να αναπαραχθούν στο εργαστήριο (Le Prell και συν. 2012a¹³). Η ένταση και η διάρκεια του μουσικού ερεθίσματος επιλέγονται με κριτήριο την επίτευξη πρόκλησης ανιχνεύσιμης βλάβης στον κοχλία, διαθέτοντας παράλληλα την απαραίτητη ασφάλεια για την αποφυγή μόνιμης κοχλιακής δυσλειτουργίας.

1.5. Βιοδείκτες στη NIHL

Οι κλινικές μελέτες με αντικείμενο τις πειραματικές θεραπείες έσω ωτός αναζητούν τους κατάλληλους βιοδείκτες που θα χρησιμοποιηθούν ως μέτρα έκβασης (outcome measures) και καταληκτικά σημεία μελέτης (study end points) (Le Prell 2022²⁸, Le Prell και συν. 2023²⁹). Οι βιοδείκτες είναι αντικειμενικά, ποσοτικοποιησιμα χαρακτηριστικά βιολογικών διαδικασιών. Σύμφωνα με τον ορισμό του National Institutes of Health Biomarkers Definitions Working Group (2001)³⁰ αποτελούν 'ένα χαρακτηριστικό που μπορεί να μετρηθεί αντικειμενικά και να εκτιμηθεί ως δείκτης μίας φυσιολογικής βιολογικής διαδικασίας, μίας παθολογικής διαδικασίας ή φαρμακολογικής απάντησης σε μία θεραπευτική παρέμβαση'. Σύμφωνα με τον ορισμό του WHO (2001)³¹: 'βιοδείκτης είναι οποιαδήποτε ουσία, κατασκευή ή διαδικασία που μπορεί να μετρηθεί στο σώμα ή τα παράγωγά του και να επηρεάσει ή να προβλέψει την επίπτωση της έκβασης μίας νόσου' (Strimbu και Tavel 2010³²). Τα μέτρα έκβασης είναι μετρήσιμες μεταβλητές όπως πχ ο ουδός ακοής, το σήμα-προς-θόρυβο (SNR) σε μία δοκιμασία ακοής σε θόρυβο, η τιμή μίας κλίμακας εμβοών. Τα καταληκτικά σημεία μελέτης αναφέρονται σε μία ειδικά αναλυμένη παράμετρο που σε κλινικές μελέτες συνήθως καθορίζει εάν το υπό δοκιμή φάρμακο παρουσίασε το αναμενόμενο όφελος.

Ο ρόλος των βιοδεικτών στη νευροαισθητήριο βαρηκοΐα θα μπορούσε να είναι η πρώιμη ανίχνευση ακουστικής βλάβης, πριν ακόμη αυτή διαπιστωθεί με τις καθιερωμένες ακολογικές δοκιμασίες. Μέχρι σήμερα δεν έχει αναπτυχθεί ή επικυρωθεί κάποιος βιοδείκτης στη μελέτη της νευροαισθητήριας βαρηκοΐας. Επειδή στην παθοφυσιολογία της NIHL περιλαμβάνονται οι βλάβες των έξω τριχωτών κυττάρων, η έρευνα στρέφεται πλέον στην καθιέρωση ενός βιοδείκτη ικανού να ανιχνεύσει υποκλινικές κοχλιακές βλάβες που εντοπίζονται στα έξω τριχωτά κύτταρα. (Le Prell και συν. 2023²⁹, Iliadou PhD Thesis 2024³³). Η αξιόπιστη εκτίμηση και σύγκριση των αποτελεσμάτων της έρευνας σε σχέση με θεραπευτικούς και ωτοπροστατευτικούς παράγοντες στη NIHL επιτυγχάνεται με τη χρήση ελεγχόμενων πειραματικών μελετών που χρησιμοποιούν TTS και καταγράφουν τις μεταβολές των κατάλληλων βιοδεικτών (Kil και συν. 2017³⁴, Le Prell και συν. 2016³⁵, Schilder και συν. 2019³⁶). Στις μελέτες αυτές η ακοομετρία καθαρών τόνων (PTA) αποτελεί την ευρύτερα

χρησιμοποιούμενη ως πρωτεύον μέτρο έκβασης εξέταση, ενώ ως δευτερεύοντα μέτρα έκβασης χρησιμοποιούνται η ακοομετρία υπερευψηλών συχνοτήτων (EHF-PTA), οι DPOAEs, η ομιλητική ακοομετρία σε θόρυβο, τα ακουστικά προκλητά δυναμικά εγκεφαλικού στελέχους (ABR), τα ερωτηματολόγια εμβών THI (Le Prell 2021³⁷ και 2022²⁸, Le Prell και συν. 2023²⁹, Le Prell και Campbell 2020³⁸, Le Prell και Lobarinas 2015²³).

Η ακοομετρία καθαρών τόνων για τις συχνότητες από 250 έως 8000 Hz (PTA) χρησιμοποιείται ευρέως ως κύριο μέτρο έκβασης, αναζητώντας την χαρακτηριστική εγκοπή στα 3, 4 και 6 kHz, ενώ η μετατόπιση του ουδού ακοής θεωρείται σημαντική εφόσον είναι ≥ 10 dB (Campbell και συν. 2016¹⁰). Αποτελεί την κύρια ακοομετρική δοκιμασία που χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη και την έρευνα για την ανίχνευση μεταβολών της ακουστικής ευαισθησίας λόγω υπερέκθεσης σε θόρυβο ή μουσική, εντούτοις η κλινική εμπειρία και τα ερευνητικά δεδομένα συμπεραίνουν ότι η συγκεκριμένη δοκιμασία δεν είναι αρκετά ευαίσθητη ώστε να ανιχνεύσει πρώιμες ή μικρές μεταβολές της ακουστικής λειτουργίας (Seixas και συν. 2005³⁹, Mehrgarvar και συν. 2014⁴⁰, Le Prell και συν. 2013⁴¹, Le Prell 2021³⁷ και 2022²⁸). Επίσης η PTA δεν είναι αρκετά αξιόπιστη αφού η test – retest μεταβλητότητα είναι της τάξεως ± 5 dB και μπορεί να εκληφθεί λανθασμένα ως μεταβολή του ουδού ακοής λόγω έκθεσης σε θόρυβο (Kil και συν. 2017³⁴). Επιπροσθέτως, ενώ οι μεταβολές της PTA χρησιμοποιούνται εκτενώς ως μέτρο έκβασης σε μελέτες NIHIL, παρουσιάζουν μεγάλη μεταβλητότητα όσον αφορά το βαθμό μετατόπισης του ουδού ακοής, την επαναφορά της μετατόπισης του ουδού, ή το φάσμα των προσβεβλημένων συχνοτήτων. Αυτή η μεταβλητότητα μπορεί να αποδοθεί είτε σε διαφορές της μεθόδου πρόκλησης TTS είτε σε διαφορετική ευαισθησία μεταξύ των εθελοντών. Εφαρμόζοντας ένα τυποποιημένο και επικυρωμένο παράδειγμα πρόκλησης TTS από έκθεση σε μουσική μπορούμε να περιορίσουμε το μέρος της μεταβλητότητας που αποδίδεται σε διαφορές της μεθοδολογίας των ερευνητών.

Η καταγραφή του ουδού και του πλάτους των ωτοακουστικών εκπομπών προϊόντων παραμόρφωσης (DPOAEs) διενεργείται συστηματικά σε κλινικές και ερευνητικές μελέτες, αλλά δεν υπάρχει ομοιομορφία ως προς τις μετρούμενες συχνότητες και τα επίπεδα ηχητικής έντασης που χρησιμοποιούν οι ερευνητές. Οι παροδικά προκλητές ωτοακουστικές εκπομπές (TEOAEs) χρησιμοποιούνται επίσης ως δείκτης της λειτουργίας των έξω τριχωτών κυττάρων, μέχρι όμως το όριο συχνοτήτων 5-6 kHz, ενώ οι DPOAEs καταγράφουν τη λειτουργία τους μέχρι τα 16 kHz (Le Prell 2022²⁸, Le Prell και συν. 2023²⁹).

Αν και η ακοομετρία υπερευψηλών συχνοτήτων (EHF-PTA > 8 kHz) φαίνεται ότι μπορεί να ανιχνεύσει νωρίτερα μετατοπίσεις του ουδού ακοής στη NIHIL συγκριτικά με την ακοομετρία

καθαρών τόνων (Mehrparvar και συν. 2014⁴⁰, Le Prell και συν. 2013⁴¹, Škerková και συν. 2021⁴²), εντούτοις δε φαίνεται να υπερέχει στην ανίχνευση βλαβών σε πειραματική πρόκληση TTS με χορήγηση μουσικής, κατά την οποία οι συχνότητες που παρουσιάζουν μεταβολή του ουδού βρίσκονται στη ζώνη 3 – 6 kHz. (Le Prell και συν. 2012a¹³, Iliadou και συν. 2024²⁷). Οι ομιλητικές δοκιμασίες σε θόρυβο και η καταγραφή του πλάτους του κύματος I των ABR μπορούν να βοηθήσουν στην ανίχνευση περιπτώσεων ‘κρυφής βαρηκοΐας’ που αφορά άτομα με ακουστικές διαταραχές τα οποία εμφανίζουν φυσιολογικό ουδό ακοής στην PTA και η συμπτωματολογία τους αποδίδεται σε βλάβες των έσω τριχωτών κυττάρων, των ακουστικών νευρώνων και των συνάψεων μεταξύ αυτών (Schilder και συν. 2019³⁶, Plack και συν. 2016⁴³, Kikidis και συν. 2019⁴⁴). Μερικές κλινικές μελέτες χρησιμοποιούν τις εμβοές (επίπτωση, ένταση, σοβαρότητα) ως δευτερεύον μέτρο έκβασης στην πρόληψη PTS και TTS (Le Prell 2022²⁸). Η πρόσφατη έρευνα μελετά τη διαγνωστική και προγνωστική αξία μοριακών βιοδεικτών, όπως η πρεστίνη, στον ορό πειραματοζώων ή ανθρώπων που εκτίθενται σε θόρυβο (Parham 2015⁴⁵, Parham και συν. 2016⁴⁶ και 2019⁴⁷, Hana και Bawi 2018⁴⁸, Solis-Angeles και συν. 2021⁴⁹, Iliadou και συν. 2021⁵⁰, Yuqiang Lun και συν. 2023⁵¹, Iliadou PhD Thesis 2024³³).

1.6. Οι ωτοακουστικές εκπομπές προϊόντων παραμόρφωσης (DPOAEs) ως βιοδείκτης στη NIHL

Οι ωτοακουστικές εκπομπές είναι αποτέλεσμα της φυσιολογικής μηχανικής λειτουργίας των έξω τριχωτών κυττάρων (OHCs) που δρουν ως ενισχυτής περιορισμού εξόδου του ταξιδεύοντος κύματος της βασικής μεμβράνης, παρέχοντας ενίσχυση για ήχους χαμηλής έντασης και συμπίεση για ήχους υψηλής έντασης. Κάθε περιοχή του κοχλίου επεξεργάζεται τους ήχους με μη-γραμμικό τρόπο σε συνάρτηση με την ένταση και συχνότητα του ακουστικού ερεθίσματος, και η βάση της μη-γραμμικής λειτουργίας είναι το σύστημα των έξω τριχωτών κυττάρων. Οι ωτοακουστικές εκπομπές προϊόντων παραμόρφωσης (DPOAEs) παράγονται όταν δύο ταξιδεύοντα κύματα της βασικής μεμβράνης του κοχλίου δημιουργούνται ως απόκριση σε χορηγούμενο ηχητικό ερέθισμα δύο τόνων κοντινών συχνοτήτων (f_1 και f_2), αλληλοεπιδρούν και υφίστανται παραμόρφωση ενδο-διαμόρφωσης. Αυτό το φαινόμενο παράγει προϊόντα παραμόρφωσης στην περιοχή απόκρισης της βασικής μεμβράνης που αντιστοιχεί σε συχνότητες διαφορετικές των f_1 και f_2 , οι οποίες σχετίζονται μαθηματικά με τις πρωτεύουσες συχνότητες. Το προϊόν παραμόρφωσης που συνήθως μετρείται κλινικά αντιστοιχεί στην ενέργεια που αντιστοιχεί στη συχνοτική περιοχή $2f_1-f_2$ της βασικής

μεμβράνης και ταξιδεύει αμφίδρομα: προς τα πίσω, από την περιοχή της βασικής μεμβράνης που υφίσταται παραμόρφωση ενδοδιαμόρφωσης και με κατεύθυνση προς τον τυμπανικό υμένα, και προς την κορυφή του κοχλία όπου μπορεί να δημιουργηθεί εκπομπή ανάκλασης. Φαίνεται ότι όταν τα ερεθίσματα είναι χαμηλής έντασης οι DPOAEs δημιουργούνται κυρίως με το μηχανισμό ανάκλασης, ενώ ερεθίσματα υψηλότερης έντασης προκαλούν κυρίως DPOAEs με το μηχανισμό παραμόρφωσης (Konrad-Martin και συν. 2012⁵² και 2001⁵³).

Περιβαλλοντικοί παράγοντες που καταστρέφουν τα έξω τριχωτά κύτταρα μειώνουν την ακουστική ευαισθησία κάνοντας την κοχλιακή λειτουργία περισσότερο γραμμική, μεταβολή που καταγράφεται ως μείωση ή εξαφάνιση των DPOAEs. Οι DPOAEs φαίνεται ότι είναι περισσότερο ευαίσθητες στην ανίχνευση κοχλιακών βλαβών σε σχέση με την PTA (Konrad-Martin και συν. 2016⁵⁴, Seixas και συν. 2005³⁹). Σε πειραματόζωα που εκτέθηκαν σε θόρυβο χρειάζεται να καταστραφούν περίπου το 30% των OHCs πριν εμφανιστούν μεταβολές του ουδού ακοής ανιχνεύσιμες με ακοομετρία (Bohne και Clark 1982⁵⁵). Στη NIHHL οι DPOAEs είναι χρήσιμες στην ανίχνευση βλάβης του έσω ωτός πριν ακόμη καταγραφεί σημαντική μετατόπιση του ουδού ακοής, ενώ σαν διαδικασία θεωρείται γρήγορη, εύκολη, ακριβής, οικονομική και αξιόπιστη, απαιτώντας ελάχιστη συνεργασία από τον εξεταζόμενο. Λόγω αυτής της ιδιότητάς τους οι DPOAEs αποτελούν βιοδείκτη που χρησιμοποιείται ως, δευτερεύον συνήθως, μέτρο έκβασης σε κλινικές μελέτες NIHHL (Kramer και συν. 2006²⁴, Korke και συν. 2015⁵⁶, Le Prell και συν. 2011b⁵⁷ και 2023²⁹, Le Prell 2021³⁷ και 2022²⁸, Konrad-Martin και συν. 2016⁵⁴). Έχει προταθεί η χρήση τους σε προγράμματα διατήρησης της ακοής, μετρώντας την ευαισθησία ή αντοχή κάθε ατόμου στη βλαπτική επίδραση του θορύβου, υποδεικνύοντας ποιοι εργαζόμενοι θα έπρεπε να χρησιμοποιούν συσκευές προστασίας της ακοής σε συνθήκες έντασης θορύβου χαμηλότερων των προβλεπόμενων από τα καθιερωμένα πρότυπα (Konrad-Martin και συν. 2012⁵²).

Η χρήση των DPOAEs ως μέτρο έκβασης μελετών προϋποθέτει την απουσία παθολογίας στο έξω ή μέσο αυτί (πχ ύπαρξη βύσματος κυψελίδας, διάτρηση τυμπανικού υμένα, παρουσία υγρού στην τυμπανική κοιλότητα). Παράλληλα πρέπει να τονιστεί ότι δεν υπάρχει ομοφωνία των ερευνητών σχετικά με τον τρόπο καταγραφής και ανάλυσης των δεδομένων των OAEs, ενώ δεν έχουν διευκρινιστεί τα κριτήρια σημαντικής μεταβολής του πλάτους των εκπομπών ούτε η σημασία της μεταβολής αυτής σε σχέση με κλινικά σημαντική αλλαγή της ικανότητας επικοινωνίας του ατόμου (Konrad-Martin και συν. 2016⁵⁴). Επίσης τονίζεται ότι οι OAEs αφορούν τη λειτουργία των OHCs, συνεπώς εάν σε μια κλινική μελέτη διαπιστωθεί ότι κάποιος ωτοπροστατευτικός παράγοντας προστατεύει από μεταβολές των OAEs, δεν μπορεί να αποκλειστεί βλάβη άλλων δομών όπως της αγγειώδους ταινίας, κοχλιακή συναπτοπάθεια,

βλάβη κεντρικών ακουστικών οδών, που θα είχαν ως συνέπεια την διαταραχή της ακοής έστω και με απουσία μεταβολών των OAEs. Παρά την ύπαρξη των παραπάνω περιορισμών, η χρήση των DPOAEs ως μέτρο έκβασης σε κλινικές μελέτες ωτοπροστασίας από NIHIL θεωρείται ότι προσφέρει έναν σημαντικό βιοδείκτη λειτουργίας των έξω τριχωτών κυττάρων (Le Prell 2022²⁸).

1.7. Σκοπός της μελέτης

Στο εργαστήριό μας οι Ηλιάδου και συν. πρόσφατα (2024)²⁷ ανέπτυξαν και παρουσίασαν ένα γρήγορο, αποτελεσματικό και ασφαλές μοντέλο πρόκλησης TTS σε εθελοντές μετά από έκθεση σε συγκεκριμένο μουσικό ερέθισμα. Το χορηγούμενο ακουστικό υλικό συνολικής διάρκειας 30 λεπτών αποτελείται από συρραφή ποπ – ροκ μουσικών κομματιών που έχουν υποβληθεί σε κατάλληλη επεξεργασία ανομοιόμορφης συμπίεσης, ισοστάθμισης της έντασης ανά δέσμη συχνοτήτων και ρύθμισης της έντασης κατά την τελική επεξεργασία mastering ώστε να επιτευχθεί χαμηλή μεταβλητότητα των επιπέδων της χορηγούμενης έντασης σε σχέση με το επιθυμητό επίπεδο των 97 ή 100 dBA. Το υλικό αυτό χορηγήθηκε στο αριστερό αυτί 17 εθελοντών μέσω ακουστικών κεφαλής και σε ένταση 100 dBA ή 97 dBA επί 15 ή 30 λεπτά αντίστοιχα και διαπιστώθηκε ότι οι 15 παρουσίασαν TTS, ενώ όλοι εμφάνισαν μείωση του πλάτους των DPOAEs σε τουλάχιστον μία συχνότητα. Στατιστικά σημαντική μετατόπιση του ουδού ακοής κατά 7.43 dB παρατηρήθηκε στα 6 kHz κατά τη διενέργεια PTA στο χρονικό σημείο των 3-4 λεπτών μετά την έκθεση. Στατιστικά σημαντικές μειώσεις του πλάτους των DPOAEs παρατηρήθηκαν στα 4, 6 και 8 kHz (-2.55 dB, -4.97 dB και -3.14 dB SPL αντίστοιχα) στα δύο λεπτά μετά την έκθεση. Κανένας εθελοντής δεν παρουσίασε μόνιμη μετατόπιση του ουδού ακοής. Επίσης, η κ. Ηλιάδου στη διδακτορική της διατριβή (2024)³³ χρησιμοποίησε το ίδιο ακουστικό υλικό σε μονοωτιαία χορήγηση επί 15 λεπτά και σε ένταση 100 dBA για την πρόκληση TTS σε 14 εθελοντές, με σκοπό τη μέτρηση των επιπέδων πρεστίνης στον ορό των συμμετεχόντων σε διαδοχικά χρονικά σημεία μετά την έκθεση. Η μέτρηση του πλάτους DPOAEs έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση για τις συχνότητες των 4 και 6 kHz στο χρονικό σημείο των 2 λεπτών μετά την έκθεση, ενώ σε επόμενες μετρήσεις, 2 και 4-8 ώρες μετά την έκθεση, οι τιμές του πλάτους των DPs είχαν επανέλθει στα προ-έκθεσης επίπεδα. Από αυτές τις δύο μελέτες του εργαστηρίου μας προκύπτει ότι η έκθεση εθελοντών στο συγκεκριμένο μουσικό ηχητικό ερέθισμα αποδεδειγμένα προκαλεί TTS και συνοδεύεται από στατιστικά σημαντική μείωση του πλάτους των DPOAEs, ιδίως στη συχνότητα των 6 kHz, τουλάχιστον στο χρονικό σημείο των 2 λεπτών μετά την έκθεση.

Στην παρούσα πειραματική μελέτη χρησιμοποιούμε το παραπάνω πρωτόκολλο πρόκλησης TTS στο αριστερό αυτί των εθελοντών, αφού έχει προηγηθεί καταγραφή τιμών αναφοράς DPOAEs. Ακολουθούν μετρήσεις του πλάτους των DPOAEs 6 kHz του αριστερού ωτός σε έξι αυστηρά καθορισμένα χρονικά σημεία, από το 2ο έως 64ο λεπτό μετά το πέρας της έκθεσης στο ηχητικό ερέθισμα. Σκοπός της μελέτης είναι η καταγραφή του ρυθμού μεταβολής των επιπέδων των DPOAEs των 6 kHz σε σχέση με τα αρχικά προ-έκθεσης επίπεδα μετά την έκθεση στη μουσική, σε συνάρτηση με το χρόνο, και να περιγράψουμε το ρυθμό της μεταβολής αυτής. Μελετώντας τη βιβλιογραφία διαπιστώσαμε ότι οι Sutton και συν. το 1994¹⁶, οι Engdahl και Kemp το 1996¹⁷ και ο Engdahl το 1996¹⁸ μελέτησαν ανάλογες μεταβολές του πλάτους των DPOAEs μετά από έκθεση εθελοντών σε τόνο ή θόρυβο στενής δέσμης, αλλά η μελέτη μας είναι η πρώτη που εφαρμόζει επικυρωμένο μοντέλο πρόκλησης TTS μετά από χορήγηση μουσικού ερεθίσματος. Ο ρυθμός μεταβολής του πλάτους των DPs θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης της υποκλινικής δυσλειτουργίας του κοχλίου μετά από έκθεση σε μουσική ή θόρυβο.

II. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

II.1. Ένταξη στη μελέτη

Στη μελέτη συμμετείχαν εθελοντές με φυσιολογική ακοή που στρατολογήθηκαν από την 1^η Πανεπιστημιακή Ωτορινολαρυγγολογική Κλινική του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών. Η μελέτη διενεργήθηκε στο Ακουολογικό – Νευρωτολογικό Εργαστήριο της κλινικής, από τον Οκτώβριο του 2023 έως τον Ιανουάριο του 2024.

Κριτήρια ένταξης στη μελέτη ήταν άτομα ηλικίας 18-65 ετών με αυτοαναφερόμενη φυσιολογική ακοή που επιθυμούσαν να ακούσουν μουσική υψηλής έντασης με χρήση ακουστικών κεφαλής. Όλοι οι υποψήφιοι είχαν ενημερωθεί ότι πρέπει να αποφύγουν έκθεση σε δυνατό θόρυβο ή μουσική 72 ώρες πριν και κατά τη διάρκεια των διαδικασιών της μελέτης. Την ημέρα του πειράματος οι συμμετέχοντες έπρεπε να επιβεβαιώσουν τη συμμόρφωσή τους στην παραπάνω οδηγία, διαφορετικά η συμμετοχή τους μετατίθετο σε μεταγενέστερη ημέρα. Επίσης ενημερώθηκαν ότι πρέπει να αποφύγουν έκθεση σε δυνατό θόρυβο ή μουσική μέχρι την ημέρα επανεξέτασής τους που προγραμματιζόταν μέσα σε διάστημα 72 ωρών από την ημέρα έκθεσής τους στο μουσικό ερέθισμα. Εφόσον τηρούσαν τις παραπάνω προϋποθέσεις, ακολουθούσε πλήρης ενημέρωση των υποψηφίων σχετικά με τις λεπτομέρειες της μελέτης και ακολουθούσε χορήγηση σύντομου αποσπάσματος του μουσικού αρχείου της μελέτης στο δεξί αυτί με χρήση ακουστικών κεφαλής και σε σταδιακά αυξανόμενη ένταση έως το όριο των 100 dBA. Η διαδικασία της δοκιμαστικής χορήγησης του ηχητικού ερεθίσματος διαρκούσε συνολικά 15 – 20 δευτερόλεπτα και αποσκοπούσε στην ενημέρωση του υποψηφίου σχετικά με την ένταση μουσικής που επρόκειτο να εκτεθεί το εξεταζόμενο (αριστερό) αυτί κατά τη διενέργεια του πειράματος. Μετά την παραπάνω διαδικασία, εφόσον ο υποψήφιος συμφωνούσε να λάβει μέρος στη μελέτη, υπέγραφε το σχετικό έντυπο ενημερωμένης συγκατάθεσης.

II.2. Αρχική αξιολόγηση

Ακολουθούσε λεπτομερής λήψη ιατρικού ιστορικού και λήψη ιστορικού βαρηκοΐας ή λοιπών ωτολογικών συμπτωμάτων. Κριτήρια αποκλεισμού αποτελούσαν το προηγούμενο ή τρέχον ιστορικό ωτολογικής πάθησης, το ιστορικό ωτοχειρουργικής επέμβασης, το ιστορικό αιφνίδιας νευροαισθητηρίου βαρηκοΐας, η δυσχέρεια ακοής σε θορυβώδη περιβάλλοντα,

ακοολογικά συμπτώματα όπως βαρηκοΐα, εμβοές, διπλακουσία, υπερακουσία, ίλιγγος, ζάλη, αστάθεια, η επαγγελματική έκθεση σε θόρυβο, η ακτινοβολία στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου, η λήψη ωτοτοξικών ουσιών κατά τους προηγούμενους 12 μήνες, η έκθεση σε επικίνδυνα επίπεδα θορύβου ή μουσικής τις τελευταίες 72 ώρες.

Στη συνέχεια οι υποψήφιοι υποβλήθηκαν σε φυσική εξέταση και ωτομικροσκόπηση. Φυσιολογικά ευρήματα ορίστηκαν η απουσία εμφανών ανωμαλιών του πτερυγίου, του έξω ακουστικού πόρου και της τυμπανικής μεμβράνης. Η παρουσία εξοστύσεων του έξω ακουστικού πόρου δεν αποτελούσε κριτήριο αποκλεισμού εφόσον η τυμπανομετρία αναδείκνυε φυσιολογικό ακουστικό ισοδύναμο όγκο έξω ακουστικού πόρου.

Στο επόμενο στάδιο οι υποψήφιοι υποβάλλονταν σε τυμπανομετρία και ακοομετρία καθαρών τόνων σε ηχομονωμένο ακοολογικό θάλαμο. Ο εξοπλισμός ήταν βαθμονομημένος και οι ακοομετρικές διαδικασίες ακολούθησαν τυποποιημένες κατευθυντήριες οδηγίες και πρωτόκολλα, ώστε να είναι συγκρίσιμες με αυτές της βιβλιογραφίας.

Η τυμπανομετρία διενεργήθηκε με τυμπανογράφο Titan Interacoustics χειριζόμενο με υπολογιστή και τη χρήση λογισμικού Noah στο οποίο γινόταν καταχώριση των περιστατικών. Η εξέταση γινόταν για να αποκλεισθεί παθολογία του μέσου ωτός που μπορεί να επηρεάσει τα ακοομετρικά αποτελέσματα. Η τυμπανομετρία χαρακτηριζόταν φυσιολογική εφόσον οι τιμές πίεσης του μέσου ωτός κυμαινόταν από -140 έως +40 daPa, η στατική ακουστική αγωγιμότητα από 0,3 έως 1,8 ml και ο ακουστικός ισοδύναμος όγκος από 0,8 έως 2,1 ml (Le Prell και συν. 2012a¹³).

Ακολουθούσε διενέργεια ανιχνευτικής ακοομετρίας καθαρών τόνων (PTA) με χρήση ακοογράφου Affinity (EN 60645-1, ANSI S3.6, Interacoustics) και ακουστικών TDH39, χρησιμοποιώντας το λογισμικό Noah για να γίνουν οι καταχωρίσεις των μετρήσεων σε υπολογιστή. Τηρήθηκαν οι κατευθυντήριες οδηγίες της British Society of Audiology (2018)⁵⁸, οι εξεταζόμενες συχνότητες ήταν τα 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 6000 και 8000 Hz για την αέρια αγωγή, και τα 500, 1000, 2000, 3000 και 4000 Hz για την οστέινη αγωγή. Η PTA θεωρούνταν φυσιολογική εφόσον, για κάθε μία εξεταζόμενη συχνότητα για κάθε αυτί, ο ουδός καθαρών τόνων ήταν ≤ 25 dB HL, δεν υπήρχε ασυμμετρία των ακοομετρικών ουδών καθαρών τόνων μεταξύ των δύο αυτιών > 15 dB, και δεν υπήρχε διαφορά ουδού αέρινης – οστέινης αγωγής > 10 dB.

Οι υποψήφιοι οι οποίοι κατά τη διενέργεια τυμπανομετρίας και ακοομετρίας καθαρών τόνων τηρούσαν τα παραπάνω προκαθορισμένα ως φυσιολογικά κριτήρια, θεωρήθηκαν ως κατάλληλοι για συμμετοχή στη μελέτη.

Στη συνέχεια, και πριν την έκθεση των συμμετεχόντων σε μουσική, έγινε μέτρηση των ωτοακουστικών εκπομπών προϊόντων παραμόρφωσης (DPOAEs) με συσκευή Titan της Interacoustics και καταχώριση των μετρήσεων σε υπολογιστή με χρήση του λογισμικού Noah. Ακολουθήθηκε η εξής διαδικασία: μέσα στον ακοολογικό θάλαμο ελήφθησαν μετρήσεις DPOAEs και στα δύο αυτιά εφαρμόζοντας την κατάλληλη ανά εξεταζόμενο θηλή που εξασφάλιζε όσο το δυνατόν καλύτερη απόφραξη του έξω ακουστικού πόρου. Η σχέση συχνοτήτων των πρωτεύοντων τόνων (f_2/f_1) ήταν 1,22 και τα επίπεδα έντασης L1 και L2 ήταν 65 και 55 dB SPL αντίστοιχα. Μετρήθηκε το πλάτος των DPs των συχνοτήτων 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 6000 και 8000 Hz με βάση τη συχνότητα του πρωτεύοντος τόνου f_2 . Ο μέγιστος υπολειπόμενος θόρυβος ορίστηκε στα 30 dB SPL. Η συλλογή δεδομένων κάθε μέτρησης ολοκληρώθηκε σε τρεις σαρώσεις, οι οποίες απαιτούσαν χρόνο περίπου 45 δευτερολέπτων σε κάθε αυτί. Οι σαρώσεις διενεργήθηκαν από την υψηλότερη προς τη χαμηλότερη τιμή της συχνότητας f_2 . Αφού ελήφθησαν οι τιμές μετρήσεων για κάθε αυτί, η διαδικασία αυτή επαναλήφθηκε επανατοποθετώντας την ίδια θηλή με σκοπό τη λήψη δεδομένων ώστε να υπολογιστεί η επαναληψιμότητα των απαντήσεων (test – retest reliability). Για τον υπολογισμό της επαναληψιμότητας των καταγραφών απαιτούνταν οι μετρήσεις 10 τουλάχιστον ατόμων.

II.3. Το ηχητικό υλικό της μελέτης

Το εργαστήριό μας έχει αναπτύξει ένα παράδειγμα έκθεσης σε μουσικό ερέθισμα με σκοπό την πρόκληση ασφαλούς και ανιχνεύσιμης παροδικής μετατόπισης του ουδού ακοής σε εργαστηριακές συνθήκες (Iliadou και συν. 2024²⁷, Iliadou PhD Thesis 2024³³), αποφεύγοντας παράλληλα τον κίνδυνο πρόκλησης μόνιμης μετατόπισης του ουδού ακοής (PTS) ή κάποια άλλη ακουστική διαταραχή. Το ακουστικό υλικό θεωρήθηκε ότι πρέπει να είναι ευχάριστο για τους συμμετέχοντες και η ένταση χορήγησής του να είναι αποδεκτή από το μέσο ακροατή. Λάβαμε προσοχή ώστε να μη γίνει υπέρβαση της συνολικής ακουστικής ενέργειας που θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα PTS, σύμφωνα με τα ευρήματα προηγούμενων μελετών και την εθνική και ευρωπαϊκή νομοθεσία. Τα επίπεδα έκθεσης που χρησιμοποιήσαμε στη μελέτη δεν

υπερέβησαν τα όρια προτεινόμενης ημερήσιας έκθεσης του Εθνικού Ινστιτούτου Επαγγελματικής Ασφάλειας και Υγείας (NIOSH)¹⁵ που θέτει ως όριο επαγγελματικής έκθεσης σε θόρυβο έντασης 100 dB τα 15 λεπτά ημερησίως και αφορά την πενήνήμερη εργασία για 40 έτη εργασιακού βίου.

Το ακουστικό υλικό του εργαστηρίου μας αποτελείται από μία συρραφή δίλεπτων - τρίλεπτων αποσπασμάτων ποπ - ροκ μουσικών κομματιών και έχει συνολική διάρκεια τριάντα λεπτών. Κύριο μέλημά μας κατά την επεξεργασία του υλικού ήταν η επίτευξη ενός σταθερού επιπέδου στάθμης ηχητικής πίεσης τόσο μεταξύ των διαφορετικών μουσικών κομματιών όσο και κατά τη διάρκεια αναπαραγωγής εκάστου τραγουδιού. Η βραχύχρονη στάθμη ηχητικής έντασης που αποδίδει ίση ενέργεια με στιγμιαίο ηχητικό σήμα διάρκειας ενός δευτερολέπτου ($L_{eq,1s}$) παρουσιάζει διακυμάνσεις της τάξεως των 5dB κατά τη χρονική διάρκεια ενός ποπ - ροκ τραγουδιού, ενώ το μέσο επίπεδο έντασης μεταξύ διαφορετικών μουσικών κομματιών μπορεί να διαφέρει έως 15 dB. Επίσης, μετρήσεις του μακροχρόνιου μέσου φάσματος (long-term average spectrum, LTAS) αναδεικνύουν σημαντική μεταβλητότητα, της τάξεως των 15 dB, του δυναμικού εύρους μεταξύ συχνοτήτων ενός κομματιού, ιδιαίτερα για συχνότητες <200 Hz και >3-4 kHz (Hill και συν. 2021⁵⁹, Le Prell και συν. 2011a²⁶). Για την επίτευξη χαμηλής μεταβλητότητας της έντασης του χορηγούμενου μουσικού ερεθίσματος στο χρόνο, χρησιμοποιήσαμε τη μέθοδο της ανομοιομορφής συμπίεσης του ηχητικού υλικού, η οποία εφαρμόζει συμπίεση 3:1 των κορυφών της έντασης και συμπίεση 2:1 για τα υπόλοιπα, χαμηλότερα τμήματα του δυναμικού εύρους για κάθε μουσικό κομμάτι, με την κατάλληλη τιμή κέρδους σύνθεσης, αποφεύγοντας με αυτό τον τρόπο την υπερσυμπίεση που θα δημιουργούσε σοβαρές παραμορφώσεις λόγω αποκοπής (Réveillac 2017⁶⁰). Η τελική ηχητική επεξεργασία (mastering) έγινε με χορήγηση του ηχητικού υλικού μέσω ακουστικών κεφαλής TDH-39 σε προσομοιωτή BK4128 HATS (Head and Torso Simulator) και ρύθμιση της έντασης ώστε να επιτευχθεί μέσο επίπεδο έντασης 100 dBA, ενώ με χρήση κατάλληλου λογισμικού υπολογίστηκε το L_{eq} SPL των διαδοχικών διαστημάτων διάρκειας 1 sec για όλο το μήκος του ηχητικού αρχείου.

Το παράδειγμά μας χαρακτηρίζεται από βραχύτερη διάρκεια χορήγησης ηχητικού ερεθίσματος συγκριτικά με άλλες μελέτες (Le Prell και συν. 2012a¹³ και 2016³⁵, Kramer και συν. 2006²⁴) και παράλληλα διαπιστώσαμε πειραματικά ότι είναι αποτελεσματικό στην πρόκληση TTS (Iliadou και συν. 2024²⁷).

II.4. Διαδικασία έκθεσης των συμμετεχόντων σε μουσική

Μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας της αρχικής αξιολόγησης, οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε έκθεση του αριστερού ωτός στην προαναφερθείσα αλληλουχία δημοφιλών μουσικών κομματιών σε RMS επίπεδο 100 dBA για διάστημα 15 λεπτών. Το ακουστικό υλικό χορηγήθηκε από φορητό υπολογιστή Dell μέσω ενισχυτή ακουστικών Musical Fidelity V90 – HPA και με ακουστικά κεφαλής Focal Spirit Professional, πάντα κάτω από τις ίδιες συνθήκες και μέσα στον ακοολογικό θάλαμο. Το αντίθετο (δεξί) αυτί σφραγίστηκε με ακουστικά αλλά δεν χορηγήθηκε ερέθισμα. Η επιλογή της χορήγησης του ακουστικού ερεθίσματος σε ένα μόνο αυτί εφαρμόστηκε σε προηγούμενες μελέτες και θεωρείται περισσότερο ασφαλής. Για την επίτευξη παροδικής μετατόπισης ουδού ακοής δεν είναι απαραίτητη η έκθεση και επιβάρυνση και των δύο αυτιών, ενώ δεν υπάρχει τρέχουσα μαρτυρία ότι η απουσία ετερόπλευρης καταστολής επηρεάζει τους ουδούς ακοής.

Οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν ότι κατά τη διάρκεια της χορήγησης μουσικής έπρεπε να είναι ήσυχoi, ενώ μπορούσαν να ζητήσουν οποιαδήποτε στιγμή διακοπή της χορήγησης του ερεθίσματος σε περίπτωση που βίωναν έντονη δυσφορία. Αμέσως μετά την έκθεση στη μουσική αφαιρέθηκαν τα ακουστικά κεφαλής και ζητήθηκε από τους συμμετέχοντες να βαθμολογήσουν το επίπεδο άνεσης κατά τη διάρκεια της έκθεσης και το βαθμό του αισθήματος πληρότητας του αριστερού ωτός, σε κλίμακες από 1 έως 10. Επιπλέον οι ασθενείς με το πέρας της έκθεσης στη μουσική ερωτήθηκαν εάν είχαν αίσθημα εμβοών του αριστερού ωτός ή οποιοδήποτε άλλο σύμπτωμα εκτός των προαναφερθέντων.

II.5. Αξιολογήσεις μετά την έκθεση σε μουσική

Οι τιμές του πλάτους των DPOAEs μετά την έκθεση στο μουσικό ερέθισμα αποτελούσαν το μέτρο έκβασης της μελέτης. Για να εξετασθούν οι μεταβολές του πλάτους των DPAOEs σε συνάρτηση με το χρόνο, οι μετρήσεις έπρεπε να είναι ταχείες και ακριβείς. Με βάση τα συμπεράσματα προηγούμενων μελετών μας που αναπτύξαμε στην περιγραφή του ακουστικού υλικού, μετά το πέρας του ηχητικού ερεθίσματος διενεργήθηκαν μετρήσεις των επιπέδων πλάτους των DPOAEs των 6 kHz στο αριστερό αυτί των συμμετεχόντων. Οι καταγραφές των δεδομένων έγιναν σε αυστηρά προκαθορισμένα χρονικά σημεία: στα 2', 4', 8', 16', 32' και 64 λεπτά μετά το πέρας της έκθεσης σε μουσική, χρησιμοποιώντας την ίδια θηλή που χρησιμοποιήθηκε κατά τη διενέργεια των μετρήσεων αναφοράς. Το όριο αξιοπιστίας (reliability) τέθηκε στο 99,99%. Κάθε καταγραφή διαρκούσε 20 δευτερόλεπτα και

τα δεδομένα καταχωρήθηκαν στο λογισμικό Noah του υπολογιστή. Στα μεσοδιαστήματα οι εξεταζόμενοι παρέμεναν μέσα στον ακοολογικό θάλαμο και η θηλή της συσκευής Titan αφαιρούνταν από το αριστερό αυτί μέχρι τη στιγμή της επόμενης μέτρησης.

II.6. Επανεξέταση των συμμετεχόντων εντός 72 ωρών

Για λόγους ασφαλείας όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε ακοομετρία καθαρών τόνων και καταγραφή του πλάτους των DPOAEs στα 6 kHz του αριστερού ωτός μέσα σε χρονικό διάστημα τριών ημερών από την έκθεση, για να βεβαιωθεί ότι δεν προκλήθηκε μόνιμη πτώση του ουδού ακοής. Οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν ότι δεν πρέπει να εκτεθούν σε υψηλά επίπεδα θορύβου ή δυνατή μουσική κατά το διάστημα που μεσολαβούσε από το πέρας της έκθεσης στο ηχητικό ερέθισμα και μέχρι την ημέρα της επανεξέτασης.

Όσον αφορά την ακοομετρία καθαρών τόνων, σε προηγούμενη μελέτη²⁷ χρησιμοποιήσαμε το πρωτόκολλο των Kil και συν. (2017)³⁴ εφαρμόζοντας βήματα 6 dB προς τα πάνω και 2 dB προς τα κάτω, ώστε να ανιχνευθούν μετατοπίσεις του ουδού μικρότερες των 5 dB. Στην παρούσα μελέτη η ακοομετρία καθαρών τόνων διενεργήθηκε ακολουθώντας τις κατευθυντήριες οδηγίες της British Society of Audiology (2018)⁵⁸ και βήματα 10 dB προς τα πάνω και 5 dB προς τα κάτω, συνεπώς η ελάχιστη ανιχνεύσιμη τιμή μεταβολής του ουδού ακοής ήταν τα 5 dB. Στη μελέτη μας η επάνοδος του ουδού ακοής εντός 5 dB σε σχέση με τις τιμές αναφοράς χρησιμοποιήθηκε ως συντηρητικό όριο αποκοπής για κλινικά σημαντική μεταβολή του ακοομετρικού ουδού σε υγιείς ενήλικες. Ακολουθούσε καταγραφή του πλάτους των DPOAEs 6 kHz του αριστερού ωτός κατά την οποία χρησιμοποιήθηκε για κάθε εθελοντή η ίδια ακριβώς θηλή με την οποία διενεργήθηκαν οι μετρήσεις κατά την πρώτη προσέλευσή του.

III. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη μας αρχικά στρατολογήθηκαν 17 υποψήφιοι, από αυτούς ένα άτομο δε συμφώνησε να λάβει μέρος στη μελέτη και δεν υπέγραψε το σχετικό έντυπο ενημερωμένης συγκατάθεσης διότι κατά τη δοκιμαστική χορήγηση του ακουστικού ερεθίσματος ανέφερε ότι η ένταση των 100 dBA του προκαλούσε έντονη δυσφορία. Από τα υπόλοιπα 16 άτομα που υπέγραψαν το έντυπο συγκατάθεσης αποκλείστηκαν τρεις. Τα δύο δεν τηρούσαν τα κριτήρια συμμετοχής στη μελέτη. Συγκεκριμένα, ένα άτομο (ID 3) παρουσίασε ουδό αέρινης αγωγής 30 dB HL στα 6 kHz στο αριστερό αυτί και ασυμμετρία >15 dB μεταξύ των δύο αυτιών στον ουδό αέρινης αγωγής στην ίδια συχνότητα. Το δεύτερο άτομο (ID 6) είχε ιστορικό ιδιοπαθούς αιφνίδιας βαρηκοΐας, χωρίς μάλιστα να μπορεί να διευκρινίσει σε ποιο αυτί, ενώ η τονική του ακοομετρία ανέδειξε φυσιολογικούς ουδούς. Το τρίτο άτομο (ID 11) αποκλείστηκε διότι, αν και τηρούσε τα κριτήρια συμμετοχής στη μελέτη, δεν ήταν δυνατή η καταγραφή αξιόπιστων DPOAEs αναφοράς στα 6 kHz αμφοτερόπλευρα, έχοντας θέσει ως όριο αξιοπιστίας το 99,99%. Επειδή η μελέτη αφορά την καταγραφή των DPOAEs 6 kHz, το περιστατικό αυτό κρίθηκε ακατάλληλο συμμετοχής. Τελικά, από τα 17 άτομα που εκδήλωσαν ενδιαφέρον συμμετοχής, τα 13 ολοκλήρωσαν τη μελέτη (~76,5 % των υποψηφίων). Η επεξεργασία των δεδομένων διενεργήθηκε με τη χρήση του υπολογιστικού προγράμματος IBM SPSS Statistics v.29. Στο Παράρτημα, σελίδες 59 - 63, παραθέτουμε τα πρωτογενή δεδομένα των δεκατριών συμμετεχόντων.

Από τους συμμετέχοντες τα 10 άτομα (76,9%) ήταν γυναίκες και τα 3 άτομα ήταν άνδρες (Πίνακας 1). Η μέση τιμή ηλικίας ήταν 32,4 έτη (διάμεση τιμή: 31 έτη, ελάχιστη ηλικία: 20 έτη, μέγιστη ηλικία: 55 έτη, σταθερή απόκλιση=9,1) (Πίνακας 2). Τα γραφήματα 1 και 2 απεικονίζουν ιστογράμματα με τις απόλυτες συχνότητες ηλικίας στο σύνολο και ανά φύλο αντίστοιχα.

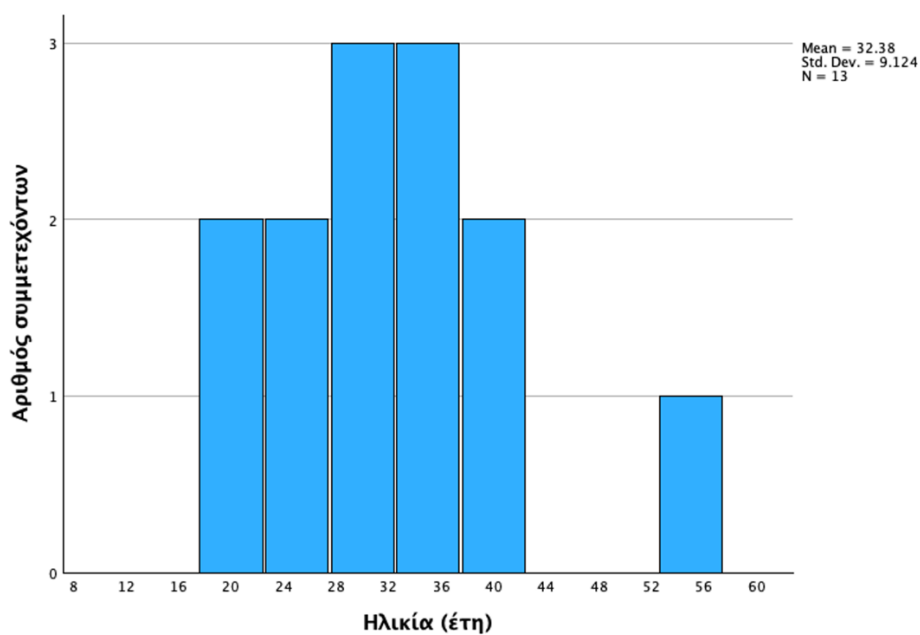
	Φύλο	
	Αριθμός συμμετεχόντων	Σχετική συχνότητα
Άνδρες	3	23.1
Γυναίκες	10	76.9
Σύνολο	13	100.0

Πίνακας 1. Φύλο συμμετεχόντων (απόλυτη και σχετική συχνότητα)

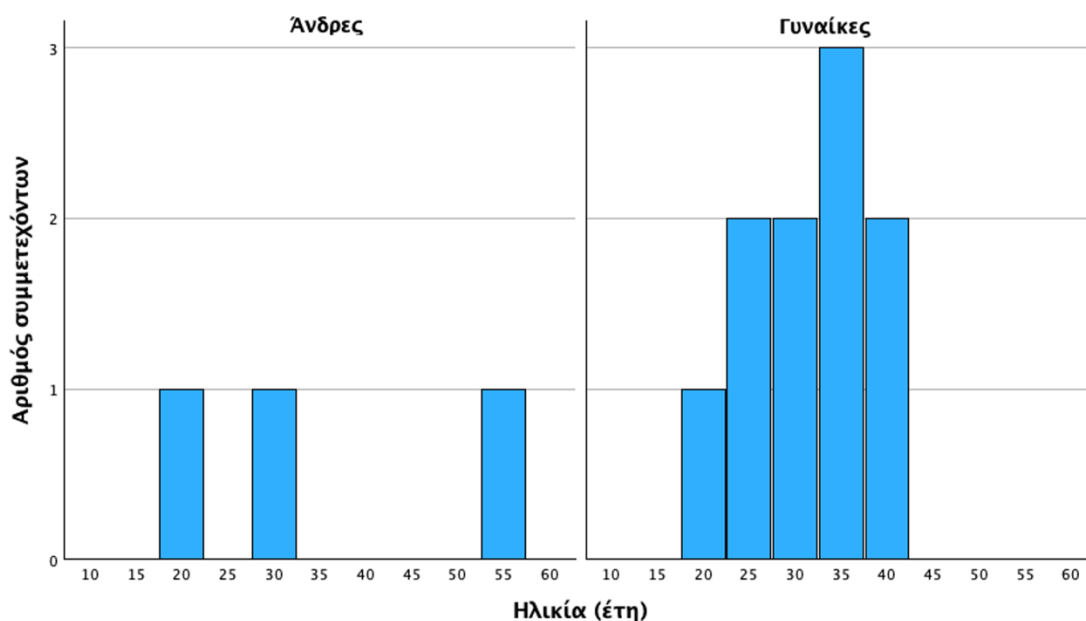
Ηλικία

Αριθμός συμμετεχόντων	13
Μέση τιμή	32.38
Διάμεση τιμή	31.00
Σταθερή απόκλιση	9.124
Ελάχιστη τιμή	20
Μέγιστη τιμή	55

Πίνακας 2. Ηλικία συμμετεχόντων σε έτη
(μέση τιμή, διάμεση τιμή, σταθερή απόκλιση, ελάχιστη και μέγιστη τιμή)



Γράφημα 1. Ιστόγραμμα απόλυτων συχνοτήτων ηλικίας

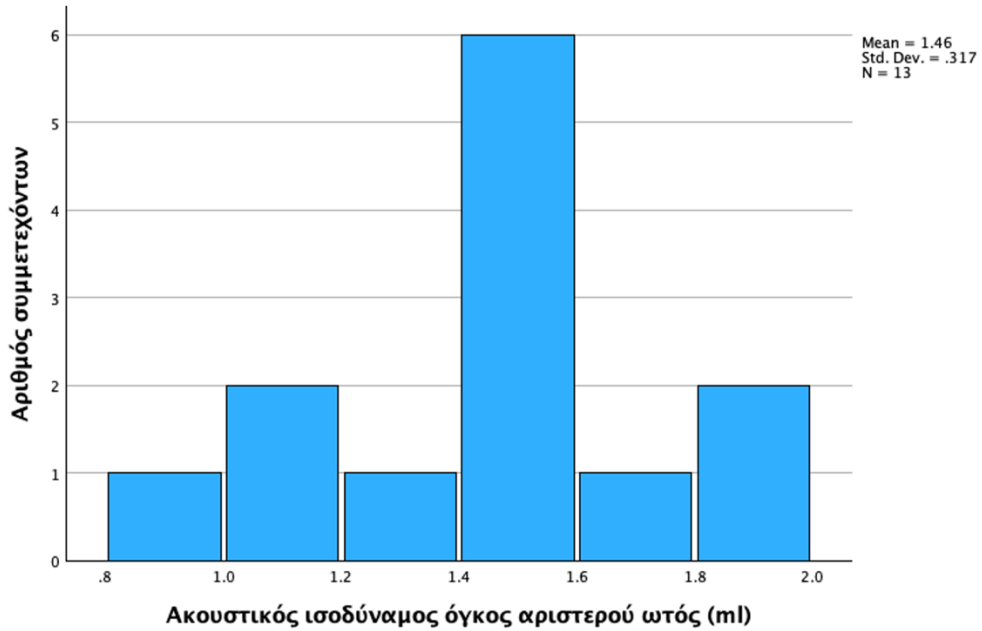


Γράφημα 2. Ιστόγραμμα απόλυτων συχνοτήτων ηλικίας ανά φύλο (άνδρες, γυναίκες)

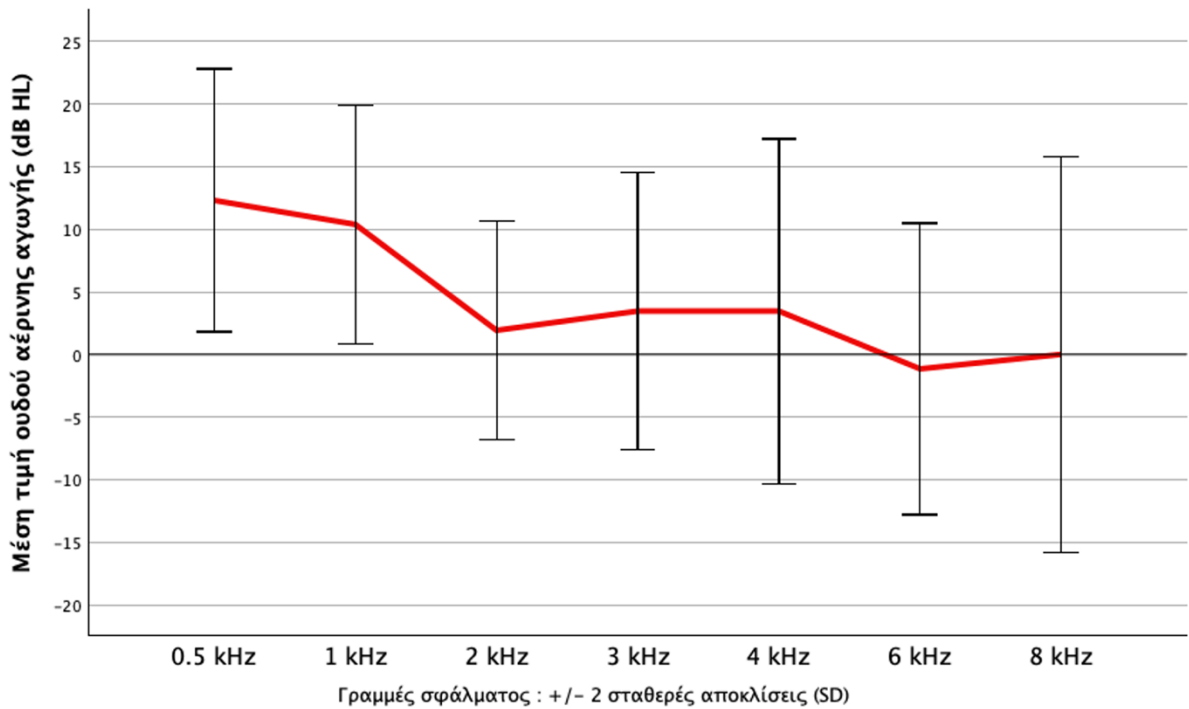
Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε αρχική αξιολόγηση που περιελάμβανε τη διενέργεια τυμπανομετρίας και ακοομετρίας καθαρών τόνων. Στο γράφημα 3 απεικονίζεται ιστόγραμμα απόλυτων συχνοτήτων των τιμών του όγκου του αριστερού έξω ακουστικού πόρου (μέση τιμή = 1,46 ml και σταθερή απόκλιση = 0,317), που αποτελούσε το αυτί στο οποίο διενεργήθηκαν οι καταγραφές του πλάτους έντασης των DPOAEs 6 kHz μετά τη χορήγηση του ακουστικού ερεθίσματος.

Προϋπόθεση συμμετοχής στη μελέτη αποτελούσε ο φυσιολογικός ουδός ακοής κατά τη διενέργεια της ακοομετρίας καθαρών τόνων στην αρχική αξιολόγηση του υποψηφίου. Τα γραφήματα 4α και 4β και οι πίνακες 3α και 3β απεικονίζουν τις μέσες τιμές του ουδού ακοής (dB HL) και τις γραμμές σφαλμάτων και για τις επτά εξεταζόμενες συχνότητες (0.5, 1, 2, 3, 4, 6, και 8 kHz) των συμμετεχόντων για το δεξί και αριστερό αυτί χωριστά. Ενώ βάσει πρωτοκόλλου οι συμμετέχοντες είχαν φυσιολογική ακοή, παρατηρούμε ότι στις χαμηλότερες εξεταζόμενες συχνότητες (0.5 και 1 kHz) οι μέσες τιμές των ουδών ακοής είναι υψηλότερες σε σχέση με τις αντίστοιχες των υψηλότερων συχνοτήτων. Αυτό το εύρημα θα μπορούσε να αποδοθεί σε περιβαλλοντικό θόρυβο, προερχόμενου από τον ηλεκτρολογικό και ηλεκτρονικό εξοπλισμό του ηχομονωμένου ακοομετρικού θαλάμου. Επειδή στις πειραματικές μελέτες οι επηρεαζόμενες από την έκθεση σε θόρυβο συχνότητες είναι υψηλότερες (Iliadou και συν.

2024²⁷), ο περιβαλλοντικός θόρυβος του θαλάμου δεν επηρέαζε τις μετρήσεις που αφορούν τον προσδιορισμό μεταβολής του ακοομετρικού ουδού και του πλάτους των DPOAEs 6 kHz.

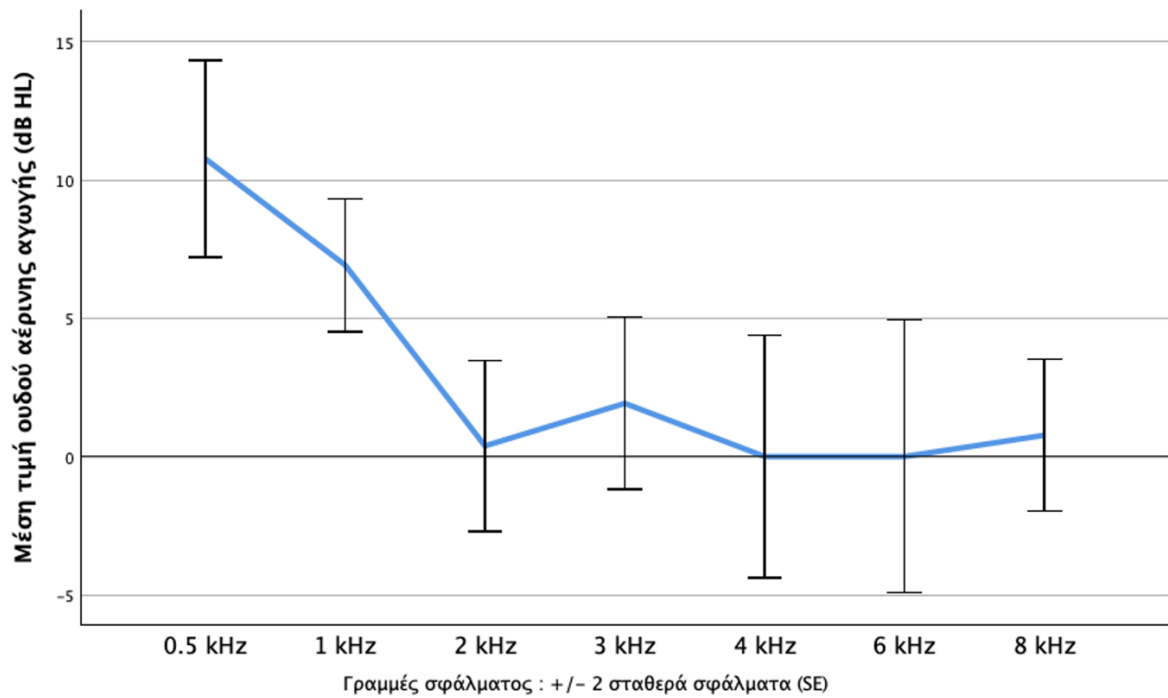


Γράφημα 3. Ιστόγραμμα απόλυτων συχνοτήτων ακουστικού ισοδύναμου όγκου αριστερού ωτός



Γράφημα 4α. Μέση τιμή ουδού αέρινης αγωγής και σταθερή απόκλιση ανά συχνότητα.

Τιμές αναφοράς δεξιού ωτός σε μονάδες dB HL.



Γράφημα 4β. Μέση τιμή ουδού αέρινης αγωγής και σταθερό σφάλμα ανά συχνότητα.

Τιμές αναφοράς αριστερού ωτός σε μονάδες dB HL.

Ουδός αέρινης αγωγής δεξιού ωτός

	Αριθμός (N)	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή	Μέση τιμή	Σταθερή απόκλιση
0.5 kHz	13	5	20	12.31	5.250
1 kHz	13	0	15	10.38	4.770
2 kHz	13	-5	10	1.92	4.349
3 kHz	13	-10	10	3.46	5.547
4 kHz	13	-10	15	3.46	6.887
6 kHz	13	-10	10	-1.15	5.829
8 kHz	13	-10	20	0.00	7.906

Πίνακας 3α. Ελάχιστη τιμή, μέγιστη τιμή, μέση τιμή και σταθερή απόκλιση ουδού αέρινης αγωγής

ανά συχνότητα. Τιμές αναφοράς δεξιού ωτός σε μονάδες dB HL.

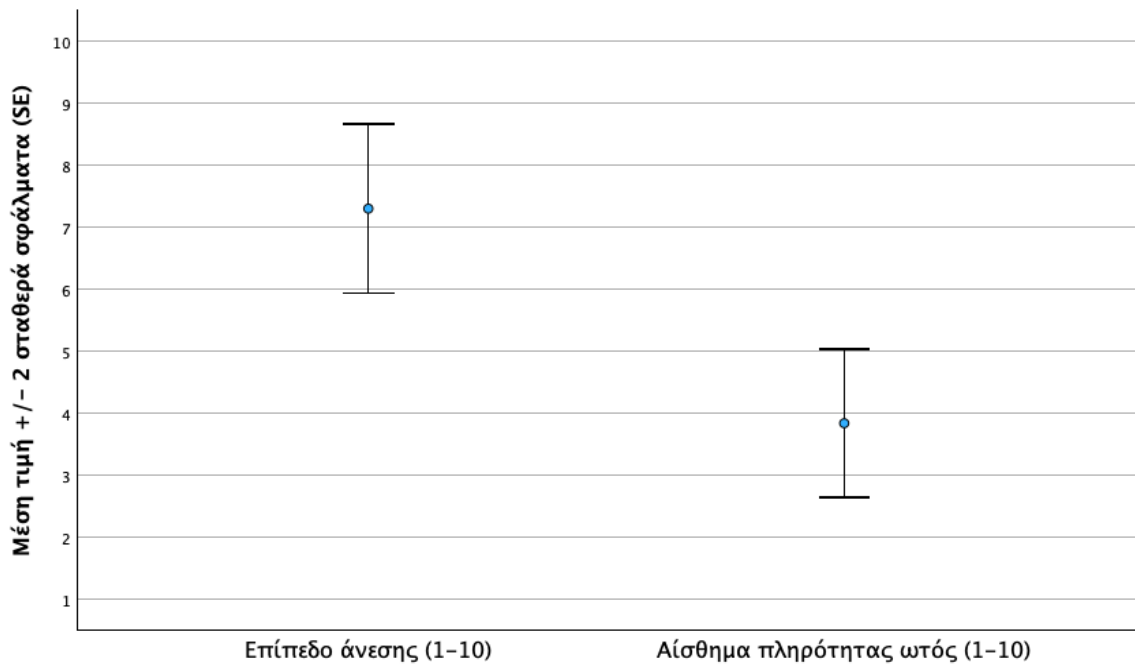
Ουδός αέρινης αγωγής αριστερού ωτός

	Αριθμός (N)	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή	Μέση τιμή	Στ. σφάλμα
0.5 kHz	13	0	20	10.77	1.776
1 kHz	13	0	15	6.92	1.206
2 kHz	13	-5	15	0.38	1.546
3 kHz	13	-10	10	1.92	1.554
4 kHz	13	-10	10	0.00	2.193
6 kHz	13	-10	15	0.00	2.468
8 kHz	13	-5	10	0.77	1.369

Πίνακας 3β. Ελάχιστη τιμή, μέγιστη τιμή, μέση τιμή και σταθερό σφάλμα μέσης τιμής ουδού αέρινης αγωγής ανά συχνότητα. Τιμές αναφοράς αριστερού ωτός σε μονάδες dB HL.

Αν και κατά τη διάρκεια χορήγησης του ακουστικού ερεθίσματος οι συμμετέχοντες μπορούσαν να ζητήσουν οποιαδήποτε στιγμή διακοπή της διαδικασίας σε περίπτωση που βίωναν έντονη δυσφορία, εντούτοις όλοι ολοκλήρωσαν αυτό το στάδιο της μελέτης επιτυχώς. Με την ολοκλήρωση της έκθεσης του αριστερού ωτός σε 15 λεπτά μουσικής και την αφαίρεση των ακουστικών κεφαλής ο εξεταζόμενος έπρεπε να βαθμολογήσει σε κλίμακα από 1 έως 10 το επίπεδο άνεσης που βίωνε κατά τη δοκιμασία ακρόασης καθώς και το βαθμό πληρότητας του ωτός που αισθανόταν αμέσως μετά τη λήξη της δοκιμασίας. Συγκεκριμένα, για το επίπεδο άνεσης κατά τη διάρκεια έκθεσης στη μουσική, βαθμολογία 1 θεωρήθηκε το χαμηλότερο επίπεδο άνεσης όπου ο συμμετέχων ένιωθε έντονη δυσφορία και επιθυμούσε διακοπή της διαδικασίας από το ξεκίνημά της, και 10 θεωρήθηκε το επίπεδο απόλυτης άνεσης όπου ο συμμετέχων μπορούσε με ευχαρίστηση και για μεγάλο διάστημα να ακούει μουσική στη συγκεκριμένη ένταση. Οι απαντήσεις των εξεταζόμενων κυμαινόταν από 3 έως 10, με μέση τιμή 7,3 (σταθερή απόκλιση 2,46) και διάμεση τιμή το 7 (γράφημα 5, πίνακας 4).

Όσον αφορά το βαθμό πληρότητας του ωτός, η βαθμολογία 1 αντιστοιχούσε σε πλήρη απουσία αισθήματος πληρότητας και η βαθμολογία 10 στο μέγιστο αίσθημα πληρότητας του ωτός. Η μέση τιμή των απαντήσεων των εξεταζόμενων ήταν 3,85 (σταθερή απόκλιση = 2,15), η διάμεση τιμή ήταν 4 και οι απαντήσεις κυμάνθηκαν από 1 έως 8 (γράφημα 5, πίνακας 4). Αίσθημα εμβών αριστερού ωτός με το πέρας της έκθεσης στο ακουστικό ερέθισμα αναφέρθηκε από 4 άτομα (ποσοστό 30,8%, πίνακας 5) και η διάρκεια των εμβών ήταν μερικά δευτερόλεπτα, πάντοτε μικρότερη του ενός λεπτού. Οι συμμετέχοντες ερωτήθηκαν για την ύπαρξη άλλων συμπτωμάτων εκτός των προαναφερθέντων μετά το πέρας της έκθεσης σε μουσική, κανένας όμως δεν ανέφερε κάποιο άλλο σύμπτωμα.



Γράφημα 5 . Μέση τιμή και σταθερό σφάλμα μέσης τιμής ± 2 SE του επιπέδου άνεσης κατά τη διάρκεια ακρόασης και του αισθήματος πληρότητας του αριστερού ωτός με το πέρας της έκθεσης

Επίπεδο άνεσης κατά την ακρόαση και αίσθημα πληρότητας αριστερού ωτός

	Επίπεδο άνεσης (1-10)	Αίσθημα πληρότητας ωτός (1-10)
Μέση τιμή	7.31	3.85
Σταθερό σφάλμα μέσης τιμής	0.683	0.597
Διάμεση τιμή	7.00	4.00
Σταθερή απόκλιση	2.463	2.154
Ελάχιστη τιμή	3	1
Μέγιστη τιμή	10	8

Πίνακας 4. Επίπεδο άνεσης κατά τη διάρκεια της ακρόασης και αίσθημα πληρότητας αριστερού ωτός μετά την ακρόαση (κλίμακες 1-10)

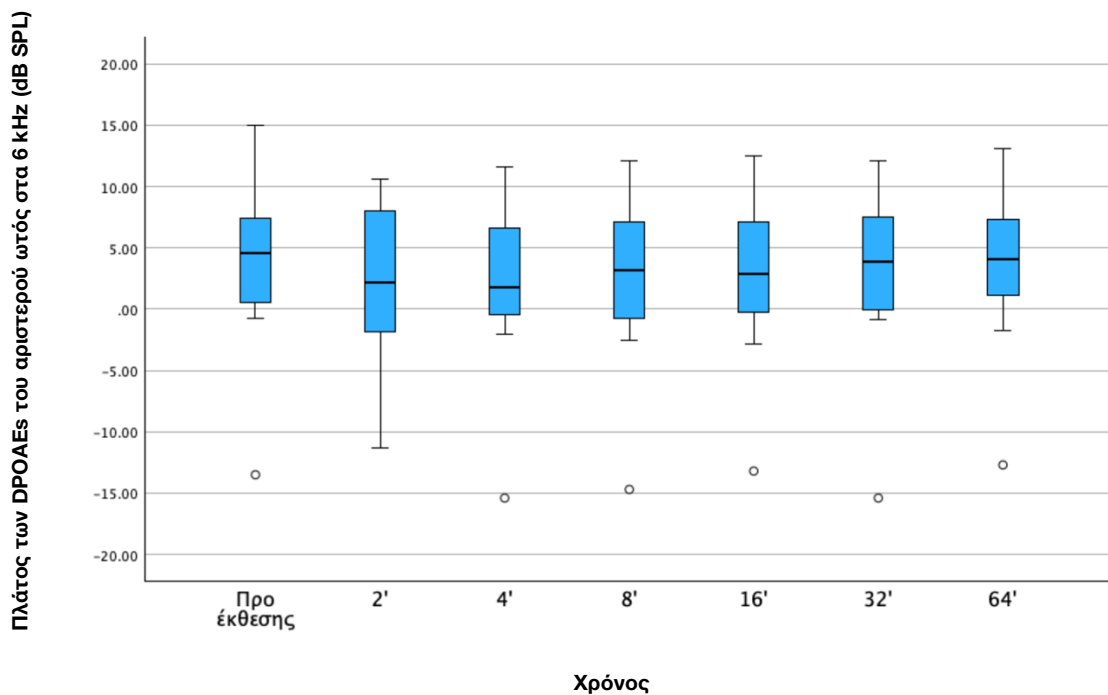
	Εμβοές	
	Απόλυτη συχνότητα	Σχετική συχνότητα
ΝΑΙ	4	30.8
ΟΧΙ	9	69.2
ΣΥΝΟΛΟ	13	100.0

Πίνακας 5. Απόλυτη και σχετική συχνότητα εμφάνισης εμβοών αριστερού ωτός μετά την έκθεση σε μουσική

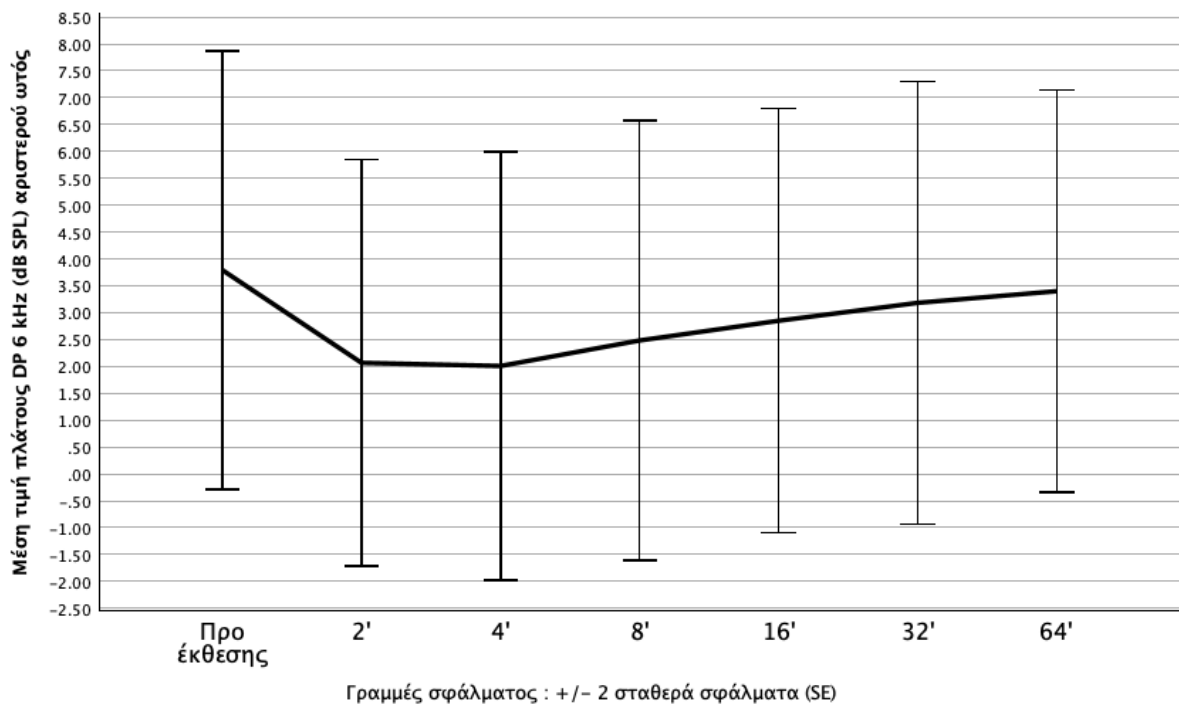
Το πλάτος των DPOAEs 6 kHz αποτελούσε το μέτρο έκβασης του πειράματος. Ο σκοπός της μελέτης ήταν η καταγραφή του πλάτους των DPOAEs 6 kHz του αριστερού ωτός των εθελοντών σε έξι προκαθορισμένα χρονικά σημεία μετά το πέρας της έκθεσης στο μουσικό ερέθισμα και η σύγκριση σε σχέση με τις αρχικές τιμές αναφοράς. Για να μελετηθεί η επαναληψιμότητα των αρχικών μετρήσεων αναφοράς, έγιναν δύο μετρήσεις των τιμών πλάτους των DPOAEs 6 kHz του αριστερού ωτός ανά εθελοντή, με διαφορά περίπου 2 λεπτών μεταξύ τους. Οι πρώτες μετρήσεις για κάθε εξεταζόμενο ήταν αυτές που χρησιμοποιήθηκαν ως τιμές αναφοράς στη μετέπειτα επεξεργασία των δεδομένων. Παρατηρήσαμε ότι για έναν εθελοντή (ID 4) οι τιμές αναφοράς παρουσίαζαν μεγάλη απόκλιση μεταξύ τους (-7,5 dB SPL η πρώτη μέτρηση και 7,1 dB SPL η δεύτερη μέτρηση), πιθανότατα λόγω σφάλματος του εξεταστή, και το περιστατικό αποκλείστηκε από την περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων σχετικά με τις τιμές των εκπομπών. Ένας εθελοντής (ID 8) είχε χαμηλές αρχικές τιμές αναφοράς DPOAEs 6 kHz (-13,5 dB SPL στην πρώτη μέτρηση και -12,4 dB SPL στη δεύτερη μέτρηση) αλλά, επειδή δεν υπήρχε κριτήριο αποκλεισμού για χαμηλές τιμές εκπομπών, συμπεριλήφθηκε κανονικά στη μελέτη.

Το κυτιόγραμμα του γραφήματος 6 απεικονίζει τα τεταρτημόρια και τη διάμεση τιμή των τιμών του πλάτους των DPOAEs στα 6 kHz του αριστερού ωτός των εθελοντών που καταγράφηκαν πριν την έκθεση στο μουσικό ερέθισμα και στα διαδοχικά χρονικά σημεία μετά την έκθεση. Οι κουκίδες στο κατώτερο τμήμα του διαγράμματος αντιστοιχούν στις τιμές του εθελοντή ID 8, ο οποίος παρουσίασε ιδιαίτερα χαμηλές τιμές εκπομπών σε όλα τα στάδια των μετρήσεων. Επίσης, το γράφημα 7 και ο πίνακας 6 απεικονίζουν τις μέσες τιμές του πλάτους των DPOAEs 6 kHz αριστερού ωτός, για τις προ-έκθεσης καταγραφές όσο και για τις μετέπειτα μετρήσεις στα χρονικά σημεία των 2, 4, 8, 16, 32 και 64 λεπτών μετά την έκθεση. Στο γράφημα 7 οι γραμμές σφάλματος αντιστοιχούν σε ± 2 σταθερά σφάλματα της μέσης τιμής. Η μέση τιμή πλάτους των εκπομπών πριν την έκθεση υπολογίστηκε σε 3,79 dB SPL (SE=2,039). Παρατηρούμε πτώση του πλάτους των DPOAEs μετά την έκθεση των εθελοντών στο ερέθισμα, και η πτώση αυτή είναι μεγαλύτερη στις δύο πρώτες μετρήσεις στα 2 και 4 λεπτά

μετά την έκθεση, όπου καταγράφηκαν μέσες τιμές πλάτους εκπομπών στα 2,067 dB και 2,01 dB SPL αντίστοιχα. Ακολουθεί σταδιακή ανάκαμψη των εκπομπών με την πάροδο του χρόνου, έτσι ώστε στα 64 λεπτά μετά την έκθεση η μέση τιμή του πλάτους έχει προσεγγίσει τα προ-έκθεσης επίπεδα (3,40 dB SPL, SE=1.87).



Γράφημα 6 . Κυτιόγραμμα στο οποίο απεικονίζονται τα τεταρτημόρια και η διάμεση τιμή του πλάτους των DPOAEs 6 kHz (σε dB SPL) του αριστερού ωτός των εθελοντών, πριν την έκθεση και σε διαδοχικά χρονικά σημεία μετά την έκθεση (n=12). Οι κουκίδες στο κατώτερο τμήμα του διαγράμματος αντιστοιχούν στις μετρήσεις του εθελοντή ID 8.



Γράφημα 7 . Μέση τιμή και σταθερό σφάλμα μέσης τιμής ± 2 SE του πλάτους των DPOAEs 6 kHz (dB SPL) του αριστερού ωτός των εθελοντών πριν την έκθεση και σε διαδοχικά χρονικά σημεία μετά την έκθεση (n=12)

Μέση τιμή πλάτους DPOAEs 6 kHz (dB SPL) σε συνάρτηση με το χρόνο

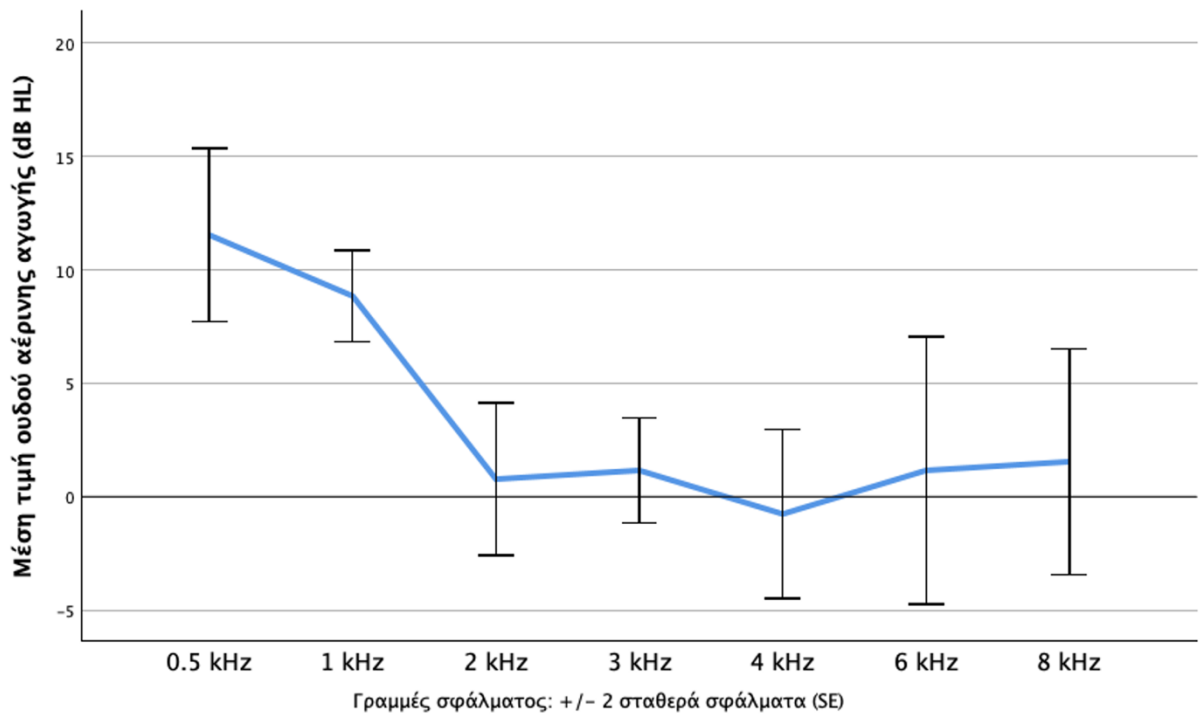
Χρονικό σημείο	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή	Μέση τιμή	Σταθερό σφάλμα
Προ έκθεσης	-13.50	15.00	3.7917	2.03892
2'	-11.30	10.60	2.0667	1.88910
4'	-15.40	11.60	2.0083	1.99368
8'	-14.70	12.10	2.4833	2.04605
16'	-13.20	12.50	2.8500	1.97075
32'	-15.40	12.10	3.1833	2.06103
64'	-12.70	13.10	3.4000	1.86880

Πίνακας 6. Ελάχιστη τιμή, μέγιστη τιμή, μέση τιμή και σταθερό σφάλμα μέσης τιμής του πλάτους των DPOAEs 6 kHz (dB SPL) του αριστερού ωτός των εθελοντών πριν την έκθεση και σε διαδοχικά χρονικά σημεία μετά την έκθεση (n=12)

Αν και η καταγραφή των μέσων τιμών του πλάτους των DPOAEs 6 kHz έδειξε μία σημαντική αρχική πτώση του πλάτους και στη συνέχεια σταδιακή ανάκαμψη με την πάροδο του χρόνου, εντούτοις παρατηρήθηκαν ατομικές διαφορές σε μερικούς συμμετέχοντες. Συγκεκριμένα,

ένας εθελοντής (ID 12) εμφάνισε σημαντική αύξηση του πλάτους των εκπομπών στην μέτρηση των 2 λεπτών, καταγράφηκε όμως σημαντική μείωση στη δεύτερη μέτρηση (στα 4 λεπτά) ενώ στα 64 λεπτά η τιμή του πλάτους των εκπομπών ανέκαμψε στα προ-έκθεσης επίπεδα. Σε 4 εθελοντές (ID 2, 5, 7, 8) δε διαπιστώθηκε αξιόλογη μεταβολή του πλάτους των εκπομπών στις μετά την έκθεση μετρήσεις, υποδεικνύοντας πιθανότητα μειωμένη ευαισθησία του κοχλίου στη βλαπτική επίδραση του θορύβου.

Όλοι οι συμμετέχοντες κλήθηκαν για επανεξέταση μέσα σε χρονικό διάστημα τριών ημερών (72 ωρών) από τη στιγμή της έκθεσης στο ακουστικό υλικό για να βεβαιωθεί ότι δεν προκλήθηκε μόνιμη πτώση του ουδού ακοής. Αρχικά υποβλήθηκαν σε ακοομετρία καθαρών τόνων αριστερού ωτός και στη συνέχεια σε καταγραφή του πλάτους των DPOAEs στα 6 kHz του ίδιου ωτός χρησιμοποιώντας την ίδια ακριβώς θηλή ανά ασθενή με αυτή που έγιναν οι προηγούμενες μετρήσεις. Στη μελέτη μας η επάνοδος του ουδού ακοής εντός 5 dB σε σχέση με τις τιμές αναφοράς χρησιμοποιήθηκε ως συντηρητικό όριο αποκοπής για κλινικά σημαντική μεταβολή του ακοομετρικού ουδού. Ο μέσος όρος ουδού αέρινης αγωγής του αριστερού ωτός και το τυπικό σφάλμα ανά συχνότητα παρουσιάζονται στο γράφημα 8 και τον πίνακα 7. Με βάση τα κριτήρια που ορίσαμε, από τους 13 συμμετέχοντες δεν επήλθε πλήρης επάνοδος του ουδού σε τρία περιστατικά (23,1%, πίνακας 8). Στο πρώτο περιστατικό (ID 1) σημειώθηκε μετατόπιση του ουδού αέρινης αγωγής του αριστερού ωτός στα 8000 Hz κατά 15 dB στο επόμενο εικοσιτετράωρο (ο ουδός ακοής μετατοπίστηκε από 0 dB σε 15 dB HL). Στο δεύτερο περιστατικό (ID 7) καταγράφηκε μετατόπιση του ουδού ακοής στα 4000 Hz στο αριστερό αυτί κατά 10 dB στο επόμενο εικοσιτετράωρο (από -10 dB σε 0 dB HL). Στο τρίτο περιστατικό (ID 10) σημειώθηκε μετατόπιση κατά 10 dB στον ουδό ακοής των 6000 Hz στο επόμενο εικοσιτετράωρο (από 15 dB σε 25 dB HL), αλλά σε επανάληψη της τονικής ακοομετρίας δύο μήνες αργότερα καταγράφηκε πλήρης επάνοδος του ακοομετρικού ουδού. Το πρώτο και δεύτερο περιστατικό στα οποία σημειώθηκε TTS κατά το εικοσιτετράωρο μετά την έκθεση δεν έχουν υποβληθεί μέχρι σήμερα σε επανάληψη της τονικής ακοομετρίας. Κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της επαναληπτικής ακοομετρίας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο της μεταβλητότητας των απαντήσεων που παρατηρείται ακόμη και σε καλά συνεργαζόμενα άτομα (Schlauch και Carney 2007⁶¹).



Γράφημα 8. Μέση τιμή ουδού αέρινης αγωγής και σταθερό σφάλμα ανά συχνότητα. Τιμές επανεξέτασης αριστερού ωτός σε μονάδες dB HL.

Ουδός αέρινης αγωγής αριστερού ωτός

	Αριθμός (N)	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή	Μέση τιμή	Στ. σφάλμα
0.5 kHz	13	0	20	11.54	1.910
1 kHz	13	5	15	8.85	1.005
2 kHz	13	-5	20	0.77	1.684
3 kHz	13	-5	10	1.15	1.154
4 kHz	13	-10	10	-0.77	1.864
6 kHz	13	-10	25	1.15	2.950
8 kHz	13	-10	15	1.54	2.493

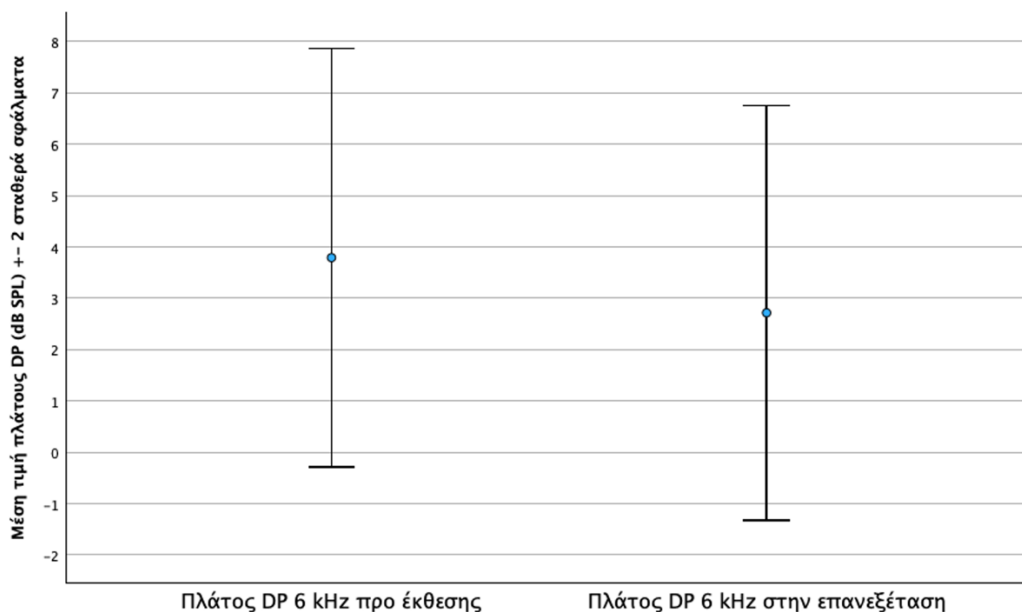
Πίνακας 7. Ελάχιστη τιμή, μέγιστη τιμή, μέση τιμή και σταθερό σφάλμα μέσης τιμής ουδού αέρινης αγωγής ανά συχνότητα. Τιμές επανεξέτασης αριστερού ωτός σε μονάδες dB HL.

Επάνοδος ουδού ακοής αριστερού ωτός

	Απόλυτη συχνότητα	Σχετική συχνότητα
OXI	3	23.1
ΝΑΙ	10	76.9
ΣΥΝΟΛΟ	13	100.0

Πίνακας 8. Απόλυτη και σχετική συχνότητα επανόδου του ουδού αέρινης αγωγής του αριστερού ωτός κατά την επανεξέταση εντός 72 ωρών

Επίσης, οι εθελοντές κατά την επανεξέτασή τους υποβλήθηκαν σε μέτρηση του πλάτους των DPOAEs 6 kHz του αριστερού ωτός, ώστε να διαπιστωθεί η επαναφορά των τιμών στα προ-έκθεσης επίπεδα, αναδεικνύοντας έτσι την ανάκαμψη των έξω τριχωτών κυττάρων από τη βλαπτική επίδραση του ηχητικού ερεθίσματος. Παρατηρήσαμε ότι σε τρία περιστατικά (ID 2,15,16) οι τιμές του πλάτους των εκπομπών κατά την ημέρα της επανεξέτασης ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε σχέση με τις αντίστοιχες τιμές αναφοράς. Να σημειωθεί ότι τα τρία αυτά περιστατικά στην επαναληπτική PTA που είχε προηγηθεί αμέσως νωρίτερα δεν παρουσίασαν TTS. Με δεδομένο ότι η καταγραφή των εκπομπών έγινε στον ίδιο ηχομονωμένο θάλαμο, με τον ίδιο εξοπλισμό και την ίδια θηλή ανά εξεταζόμενο, αυτή η διαφορά στις τιμές θα μπορούσε να αποδοθεί σε διαφορές της τεχνικής μεταξύ των εξεταστών, κυρίως κατά την εφαρμογή της θηλής εντός του έξω ακουστικού πόρου. Παράλληλα πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα των φυσιολογικών διακυμάνσεων του πλάτους των εκπομπών που παρατηρούνται μεταξύ μετρήσεων διαφορετικών ημερών (Reavis και συν. 2015⁶²). Στο γράφημα 9 και τον πίνακα 9 απεικονίζεται η μέση τιμή του πλάτους των DPOAEs 6 kHz πριν την έκθεση (3.79 dB SPL) και η αντίστοιχη μέση τιμή κατά την ημέρα της επανεξέτασης (2.72 dB SPL) που προγραμματίστηκε εντός χρονικού διαστήματος 72 ωρών από την πειραματική διαδικασία (n=12). Διαπιστώνεται πτώση της μέσης τιμής του πλάτους των εκπομπών κατά 1.07 dB SPL σε σχέση με τις τιμές αναφοράς, ενώ η τιμή αυτή είναι χαμηλότερη και από την αντίστοιχη μέση τιμή του πλάτους των εκπομπών που καταγράφηκε στα 64 λεπτά μετά τη λήξη της έκθεσης (3.40 dB SPL, πίνακας 6).



Γράφημα 9. Μέση τιμή του πλάτους των DPOAEs 6 kHz (dB SPL) του αριστερού ωτός πριν την έκθεση και στην επανεξέταση εντός 72 ωρών μετά την έκθεση στο ηχητικό ερέθισμα (n=12). Οι γραμμές σφαλμάτων αντιστοιχούν σε ± 2 σταθερά σφάλματα (SE)

Πλάτος DPOAEs 6 kHz (dB SPL) πριν την έκθεση και στην επανεξέταση

	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή	Μέση τιμή	Σταθερό σφάλμα
DP 6 kHz προ έκθεσης	-13.50	15.00	3.7917	2.03892
DP 6 kHz εντός 72 ωρών	-14.70	12.90	2.7167	2.02147

Πίνακας 9. Ελάχιστη τιμή, μέγιστη τιμή, μέση τιμή και σταθερό σφάλμα μέσης τιμής του πλάτους των DPOAEs 6 kHz (dB SPL) του αριστερού ωτός πριν την έκθεση και στην επανεξέταση εντός 72 ωρών μετά την έκθεση στο ηχητικό ερέθισμα (n=12)

IV. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η πρόσφατη έρευνα έχει καταδείξει τη χρησιμότητα της καταγραφής των ωτοακουστικών εκπομπών τόσο σε πειραματικές μελέτες πρόκλησης TTS όσο και σε κλινικές μελέτες της αποτελεσματικότητας ωτοπροστατευτικών παραγόντων, καθώς αποτελούν ευαίσθητο δείκτη πρώιμων μεταβολών της λειτουργίας των έξω τριχωτών κυττάρων, πριν ακόμη αυτές καταγραφούν ως μετατόπιση του ουδού ακοής στην PTA (Konrad-Martin και συν. 2016)⁵⁴. Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήσαμε το πρωτόκολλο πρόκλησης TTS που αναπτύξαμε και παρουσιάσαμε σε προηγούμενες πειραματικές εργασίες, εκθέτοντας το αριστερό αυτί 13 εθελοντών σε μουσικό ερέθισμα έντασης 100 dBA επί 15 λεπτά και ακολούθως καταγράψαμε το πλάτος των DPOAEs 6 kHz σε διαδοχικά χρονικά σημεία 2, 4, 8, 16, 32 και 64 λεπτών μετά το πέρας της έκθεσης, ώστε να διερευνήσουμε το ρυθμό επανόδου των DPs σε συνάρτηση με το χρόνο. Μελετήσαμε το ρόλο των τιμών DPOAEs 6 kHz ως μέτρο έκβασης σε παράδειγμα πρόκλησης TTS σε ανθρώπους.

Επειδή οι τιμές αναφοράς του πλάτους των DPOAEs για έναν εθελοντή δεν παρουσίασαν αξιόπιστη επαναληψιμότητα, αναλύσαμε τα δεδομένα των μετρήσεων των υπόλοιπων 12 εθελοντών. Διαπιστώσαμε πτώση της μέσης τιμής του πλάτους των εκπομπών σε σχέση με τις τιμές αναφοράς και στα έξι χρονικά σημεία που ακολούθησαν την έκθεση των εθελοντών στη μουσική. Η μεγαλύτερη πτώση διαπιστώθηκε στις δύο πρώτες μετρήσεις, των 2 και 4 λεπτών, και στη συνέχεια παρατηρήθηκε μία σταδιακή επάνοδος του πλάτους των εκπομπών, έτσι ώστε στα 64 λεπτά μετά την έκθεση οι τιμές πλάτους να φθάσουν σχεδόν το επίπεδο των τιμών αναφοράς. Η παρούσα πειραματική μελέτη χρησιμοποιεί τη χορήγηση μουσικής ως βλαπτικό ερέθισμα πρόκλησης TTS και επιβεβαιώνει τα ευρήματα άλλων ερευνητών σχετικά με την αρχική μείωση του πλάτους και τη μετέπειτα σταδιακή ανάκαμψη των DPOAEs μετά από έκθεση σε θόρυβο. Η μελέτη χαρακτηρίζεται πιλοτική, λόγω του μικρού αριθμού συμμετεχόντων (12) των οποίων οι μετρήσεις εκπομπών αξιολογήθηκαν και αναλύθηκαν, ενώ με συμμετοχή περισσότερων εθελοντών μπορεί να βελτιωθεί η ισχύς της μελέτης και να προσδιοριστεί ακριβέστερα μία συνάρτηση που περιγράφει τις μεταβολές των εκπομπών σε σχέση με το χρόνο.

Στην αγγλόφωνη βιβλιογραφία υπάρχουν τρεις μελέτες^{16,17,18} στις οποίες έγινε προσπάθεια προσδιορισμού μιας συνάρτησης που περιγράφει τις μεταβολές του πλάτους των εκπομπών σε σχέση με το χρόνο μετά από έκθεση των εθελοντών σε συνεχή τόνο ή θόρυβο στενής δέσμης, αλλά δεν υπάρχει ανάλογη μελέτη στην οποία το χορηγούμενο ερέθισμα ήταν μουσική υψηλής έντασης. Συγκεκριμένα, οι Sutton και συν.¹⁶ το 1994 χορήγησαν τόνο 2.8 kHz

έντασης 105 dB SPL στο ένα αυτί 14 υγιών εθελοντών επί 3 λεπτά. Διενεργήθηκε PTA, EHF-PTA και καταγραφή του πλάτους των DPOAEs 4 kHz πριν και συνεχώς επί 20 λεπτά μετά την έκθεση, με πρωτεύοντες τόνους ίσης ($L1=L2$) και διαφορετικής έντασης ($L1\neq L2$), και συχνότητες πρωτευόντων τόνων $f1=3.636$ kHz και $f2=4.4$ kHz. Στη λογαριθμική καμπύλη επανόδου των DPs που ανέπτυξαν, η κλίση της καμπύλης αντιστοιχούσε στο ρυθμό επανόδου σε σχέση με το χρόνο και το σημείο τομής y αντιστοιχούσε στη μέγιστη τιμή μείωσης του πλάτους των DP. Τα άτομα με μεγαλύτερη πτώση DPs αμέσως με τη λήξη της έκθεσης στον θόρυβο παρουσίασαν τον γρηγορότερο ρυθμό ανάκαμψης, ιδιαίτερα κατά την αρχική ταχεία φάση. Οι καμπύλες ανάκαμψης του πλάτους των DPs εμφάνισαν μία γρήγορη πρώτη φάση ανάκαμψης προς τις τιμές αναφοράς και ακολούθησε μία βραδύτερη φάση ανάκαμψης, διάρκειας αρκετών λεπτών. Η καμπύλη αυτή προσομοιάζει την καμπύλη ανάκαμψης TTS, που επίσης παρουσιάζει δύο φάσεις, όπως περιγράφηκε σε προηγούμενες μελέτες (Hirsch και Bilger 1955)⁶³, επιβεβαιώνοντας τον ρόλο των έξω τριχωτών κυττάρων στη βασική διαδικασία ανάκαμψης της ακοής μετά από υπερέκθεση. Το πρωτόκολλο άνισων πρωτευόντων τόνων χαμηλότερης έντασης (55/30 dB) κατέγραψε τις μεγαλύτερες πτώσεις πλάτους DPOAEs, ήταν συνεπώς περισσότερο ευαίσθητο στις μεταβολές του πλάτους DPs, τόσο σε σχέση με το πρωτόκολλο των ίσων σε ένταση πρωτευόντων τόνων ($L1=L2$) όσο και σε σχέση με το πρωτόκολλο άνισων αλλά υψηλότερων σε ένταση πρωτευόντων τόνων (60/35 dB). Οι DPOAEs παρουσίασαν άμεση τάση επανόδου αμέσως με τη λήξη του ερεθίσματος αλλά σε 1-2 λεπτά εμφάνισαν εκ νέου πτώση, σε επίπεδα περίπου ίσα με αυτά της άμεσης μετά την έκθεση χρονικής στιγμής, και ακολούθησε εκ νέου φάση ανάκαμψης. Το φαινόμενο αυτό ο Kemp το 1982 το χαρακτήρισε αναπήδηση των 1-2 λεπτών (1-2 min bounce) ή φαινόμενο ευαισθητοποίησης⁶⁴. Επίσης στη μελέτη αυτή, πιλοτικά στοιχεία από 4 συμμετέχοντες κατέδειξαν ότι οι DPOAEs ήταν συγκρίσιμες αλλά όχι περισσότερο ευαίσθητες σε σχέση με την TTS που ανιχνεύεται με PTA, στο να ανιχνεύσουν τις βλάβες της υπερέκθεσης. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά πρωτευόντων τόνων, οι DPOAEs στον άνθρωπο μπορούν να αποτελέσουν πολύ ευαίσθητο δείκτη των βλαπτικών επιδράσεων της ακουστικής υπερέκθεσης στην κοχλιακή λειτουργία και έθεσαν το ερώτημα της προγνωστικής αξίας των μεταβολών των DPs κάτω από πειραματικές συνθήκες υπερέκθεσης, στην ευαισθησία κάθε ατόμου στον θόρυβο και την πιθανή ανάπτυξη PTS.

Στη δεύτερη μελέτη των Engdahl και Kemp (1996)¹⁷ εννέα άτομα φυσιολογικής ακοής εκτέθηκαν σε θόρυβο στενής δέσμης (1/3 οκτάβας, κεντρική συχνότητα 2 kHz) στο ένα αυτί, σε ένταση 102 ± 2 dB επί 10 λεπτά. Η σχέση $f2/f1$ ορίστηκε στο 1.2. Τα επίπεδα έντασης των πρωτευόντων τόνων ήταν σταθερά: $L1=60$ dB SPL, $L2=50$ dB SPL. Επαναλαμβανόμενες

μετρήσεις του πλάτους των DPOAEs διενεργήθηκαν για το εύρος συχνοτήτων της f_2 από 1 έως 6 kHz, στα 2, 4, 8, 16 και 32 λεπτά μετά το πέρας της έκθεσης. Οι μεγαλύτερες μεταβολές πλάτους των DPs καταγράφηκαν στην περιοχή συχνοτήτων 3-5 kHz (μισή και μία οκτάβα πάνω από την κεντρική συχνότητα του θορύβου). Η ανάκαμψη του πλάτους των DPOAEs 3 kHz υπολογίστηκε ως εκθετική σχέση με μέση τιμή σταθεράς χρόνου τ τα 23 λεπτά: $Y(t) = A e^{-(t-2)/\tau}$, όπου A είναι η κανονικοποιημένη μεταβολή του πλάτους στα 2 λεπτά μετά την έκθεση (τιμή μετά την έκθεση μείον την τιμή προ έκθεσης, διαιρούμενη με την τιμή προ έκθεσης). Σε αντίθεση με τους Sutton και συν.¹⁶, δε διαπίστωσαν θετική συσχέτιση μεταξύ της τιμής αρχικής μείωσης του πλάτους των DPOAEs και του ρυθμού επανόδου τους για το χρονικό διάστημα των 32 λεπτών μετά την έκθεση.

Στην τρίτη μελέτη, επίσης του Engdahl (1996)¹⁸, οκτώ άτομα φυσιολογικής ακοής, εκτέθηκαν σε μονόπλευρη χορήγηση θορύβου δέσμης ενός τρίτου οκτάβας και κεντρικής συχνότητας 2 kHz, έντασης 102 dB SPL, επί 10 λεπτά. Ακολούθησε μέτρηση του πλάτους των DPOAEs 2-4 kHz στα 2, 4, 6, 8, 10, 15 και 20 λεπτά μετά την έκθεση, με χαρακτηριστικά πρωτευόντων τόνων $f_2/f_1 = 1.22$, $L_1 = 55$ dB SPL και $L_2 = 40$ dB SPL. Η ανάλυση των μεταβολών του πλάτους των DPs σε συνάρτηση με τον χρόνο έδειξε ότι η μεγαλύτερη πτώση παρατηρήθηκε στα 2 λεπτά μετά την έκθεση και στη συχνότητα των 3 kHz. Η σχέση μεταβολής των DPs σε συνάρτηση με το χρόνο μπορούσε να αποδοθεί τόσο με εκθετική συνάρτηση όσο και με λογαριθμική. Στο εκθετικό μοντέλο $Y(t) = A e^{-t/\tau}$ το A αντιστοιχεί στην αρχική μεταβολή μετά την έκθεση, η μέση τιμή σταθεράς χρόνου υπολογίστηκε σε $\tau = 13$ λεπτά και το μοντέλο έδινε καλύτερη εκτίμηση των απώτερων χρονικά δεδομένων. Στο λογαριθμικό μοντέλο $Y(t) = B_0 + B_1 \log(t)$, η μεταβολή του πλάτους στα 2 λεπτά (B_0) υπολογίστηκε σε -5.7 dB (SD=2.0), η κλίση της καμπύλης ανάκαμψης (B_1) υπολογίστηκε σε 4.4 (SD=1.2), και προέβλεπε καλύτερα τα πρώιμα χρονικά μετά την έκθεση δεδομένα. Το λογαριθμικό μοντέλο συμφωνούσε με αυτό του Sutton και συν.¹⁶ και έδειχνε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους μείωσης B_0 των DPOAEs και του ρυθμού επανόδου B_1 , υποδεικνύοντας ταχύτερο ρυθμό αποκατάστασης για τις μεγαλύτερες μεταβολές.

Νεότερες μελέτες TTS χρησιμοποιούν, αντί για χορήγηση θορύβου, τη χορήγηση μουσικού ερεθίσματος, το οποίο είναι πιο ευχάριστο για τους συμμετέχοντες και κοντινότερο σε ήχους της καθημερινότητας. Η PTA χρησιμοποιείται ως πρωτεύον μέτρο έκβασης και η καταγραφή του πλάτους των DPOAEs συνήθως αποτελεί δευτερεύον μέτρο έκβασης στις μελέτες αυτές. Διερευνώντας τη διεθνή βιβλιογραφία δεν διαπιστώσαμε την ύπαρξη μελέτης που διερευνά το ρυθμό επανόδου των DPs μετά από έκθεση σε μουσική. Οι Krishnamurti και Grandjean (2003)⁶⁵ δε διαπίστωσαν μεταβολή του πλάτους των DPs μετά από έκθεση 9 γυναικών σε

μουσική έντασης 90-95 dB επί 20 λεπτά. Οι Kramer και συν. (2006)²⁴ χρησιμοποιώντας ως ερέθισμα ζωντανή μουσική διάρκειας δύο ωρών σε νυκτερινό club, κατέγραψαν αμέσως μετά μείωση του πλάτους των DPs στα 3-4 kHz και 5-8 kHz σε 20 εθελοντές, επισημαίνοντας ότι το μέσο επίπεδο έντασης L_{avg} παρουσίαζε μεταβλητότητα από 92.5 έως 102.5 dB (μέση τιμή 98.1 dB). Οι Bhagat και Davis (2008)⁶⁶ χρησιμοποιώντας ακρόαση μουσικής από 20 υγιείς εθελοντές με χρήση mp3 player επί 30 λεπτά και σε ένταση 85 dBC \pm 3 dB κατέγραψαν 2 λεπτά μετά την έκθεση στατιστικά σημαντική μείωση του πλάτους των DPOAEs σε δέσμες μισής οκτάβας από τα 1.4 έως τα 6 kHz.

Το 2011 οι Le Prell και συν.²⁶ επισήμαναν την ανάγκη καθιέρωσης ενός επικυρωμένου παραδείγματος πρόκλησης ελεγχόμενης TTS με χρήση μουσικού ερεθίσματος, το οποίο θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί από κοινού σε κλινικές μελέτες της προστασίας θεραπευτικών παραγόντων από TTS, ώστε να είναι δυνατή η σύγκριση της αποτελεσματικότητάς τους. Για το σκοπό αυτό ανέπτυξαν και περιέγραψαν μια ειδικά επεξεργασμένη ψηφιακή μουσική συλλογή που παρουσίαζε μικρή μεταβλητότητα, της τάξεως των 2-3 dB, του μέσου επιπέδου έντασης τόσο μεταξύ των μουσικών κομματιών της λίστας όσο και κατά τη διάρκεια κάθε κομματιού. Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν αυτό το ακουστικό ερέθισμα ως μέσο πρόκλησης TTS σε δύο μελέτες. Στην πρώτη μελέτη (Le Prell και συν. 2012a)¹³ το ηχητικό υλικό χορηγήθηκε στα δύο αυτιά 33 εθελοντών επί 4 ώρες και σε εντάσεις 94, 99 ή 100 dBA και διαπιστώθηκε ακοομετρικά (PTA) η μεταβολή του ουδού ακοής στις συχνότητες 2, 3, 4, και 6 kHz, 15 λεπτά μετά το πέρας της έκθεσης για τα άτομα που εκτέθηκαν σε εντάσεις 99 ή 100 dBA. Επίσης στο ίδιο χρονικό σημείο κατέγραψαν στατιστικά σημαντική μεταβολή του πλάτους των DPOAEs για τις συχνότητες 3, 4, 6 και 12 kHz. Στη δεύτερη μελέτη (Le Prell και συν. 2016)³⁵ η οποία ερευνούσε την πιθανή ωτοπροστατευτική δράση συμπληρωμάτων διατροφής, 70 εθελοντές εκτέθηκαν σε αμφοτερόπλευρη έκθεση στο μουσικό ερέθισμα σε ένταση 100 dBA επί 4 ώρες. Τόσο στα άτομα που έλαβαν την αγωγή όσο και στα άτομα της ομάδας ελέγχου, διαπιστώθηκε ακοομετρικά TTS στις συχνότητες 2, 3, 4 και 6 kHz καθώς και στατιστικά σημαντική πτώση του πλάτους των DPOAEs για τις ίδιες συχνότητες, 15 λεπτά μετά την έκθεση. Αν και στις δύο αυτές μελέτες οι καταγραφές των DPOAEs διενεργήθηκαν σε διαδοχικά χρονικά σημεία μετά το πέρας της έκθεσης (15 λεπτά, 1 ώρα και 15 λεπτά, 2 ώρες και 15 λεπτά, 3 ώρες και 15 λεπτά), εντούτοις δεν έγινε μελέτη του ρυθμού μεταβολής του πλάτους των DP σε συνάρτηση με το χρόνο.

Σε πρόσφατη δημοσίευση της κ. Ηλιάδου και συν. (2024)²⁷ αναφέρονται τα αποτελέσματα πειραματικής μελέτης πρόκλησης TTS μετά από έκθεση 17 εθελοντών στο μουσικό ερέθισμα που αναπτύχθηκε στο εργαστήριο μας. Το υλικό αυτό χορηγήθηκε στο αριστερό αυτί των

εθελοντών μέσω ακουστικών κεφαλής και σε ένταση 100 dBA ή 97 dBA επί 15 ή 30 λεπτά αντίστοιχα και διαπιστώθηκε ότι 15 άτομα παρουσίασαν TTS κατά τη διενέργεια PTA 3-4 λεπτά μετά τη λήξη της έκθεσης, ενώ όλοι εμφάνισαν μείωση του πλάτους των DPOAEs σε τουλάχιστον μία συχνότητα, στο χρονικό σημείο των 2 λεπτών μετά την έκθεση. Στατιστικά σημαντική μετατόπιση του ουδού ακοής κατά 7.43 dB παρατηρήθηκε στα 6 kHz. Στατιστικά σημαντικές μειώσεις του πλάτους των DPOAEs παρατηρήθηκαν στα 4, 6 και 8 kHz (-2.55 dB, -4.97 dB και -3.14 dB SPL αντίστοιχα). Κανένας εθελοντής δεν παρουσίασε μόνιμη μετατόπιση του ουδού ακοής. Επίσης, η κ. Ηλιάδου στη διδακτορική της διατριβή (2024)³³ χρησιμοποίησε το ίδιο ακουστικό υλικό σε μονοωτιαία χορήγηση επί 15 λεπτά και σε ένταση 100 dBA για την πρόκληση TTS σε 14 εθελοντές, με σκοπό τη μέτρηση των επιπέδων πρεστίνης στον ορό των συμμετεχόντων σε διαδοχικά χρονικά σημεία μετά την έκθεση. Η μέτρηση του πλάτους DPOAEs έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση για τις συχνότητες των 4 και 6 kHz στο χρονικό σημείο των 2 λεπτών μετά την έκθεση, ενώ σε επόμενες μετρήσεις, 2 ώρες και 4-8 ώρες μετά την έκθεση, οι τιμές του πλάτους των DPOAEs είχαν επανέλθει στα προ-έκθεσης επίπεδα. Από τα δεδομένα αυτών των δύο μελετών του εργαστηρίου μας προκύπτει ότι η έκθεση εθελοντών στο συγκεκριμένο ηχητικό ερέθισμα αποδεδειγμένα προκαλεί TTS και παράλληλα στατιστικά σημαντική μείωση του πλάτους των DPOAEs, ιδίως στη συχνότητα των 6 kHz, τουλάχιστον στο χρονικό σημείο των 2 λεπτών μετά την έκθεση. Με βάση τα συμπεράσματα των δύο αυτών μελετών και επειδή οι τιμές των DPs στο χρονικό διάστημα μετά την έκθεση είναι χρονοεξαρτώμενες, το πρωτόκολλο της παρούσας μελέτης περιλάμβανε μετρήσεις του πλάτους των DPOAEs 6 kHz σε συγκεκριμένα, αυστηρά προκαθορισμένα χρονικά σημεία. Επιλέξαμε για λόγους ταχύτητας και ακρίβειας τη μέτρηση των DPs μόνο για τη συχνότητα των 6 kHz, στην οποία αναμένουμε τις στατιστικά σημαντικότερες μεταβολές, εξασφαλίζοντας έτσι τη χρονική συνέπεια των μετρήσεών μας.

Τα συμπεράσματα πειραματικών μελετών που καταγράφουν το ρυθμό επανόδου του πλάτους των DPOAEs σε συνάρτηση με το χρόνο εφαρμόζοντας επικυρωμένο παράδειγμα πρόκλησης TTS μπορούν να βρουν εφαρμογή στις μελέτες αξιολόγησης ωτοπροστατευτικών ή θεραπευτικών παραγόντων ή συσκευών προστασίας της ακοής. Κατά τις τελευταίες δύο δεκαετίες διενεργούνται κλινικές μελέτες σχετικά με την αποτελεσματικότητα της προστασίας παραγόντων από TTS, με πιθανό επακόλουθο την αποτελεσματικότητα αυτών στην αποτροπή PTS σε άτομα που εκτίθενται σε υψηλά επίπεδα θορύβου στα πλαίσια των επαγγελματικών ή ψυχαγωγικών τους δραστηριοτήτων (Kramer και συν. 2006²⁴, Lin και συν. 2010⁶⁷, Le Prell και συν. 2011b⁵⁷, Lindblad και συν. 2011⁶⁸). Οι μελέτες αυτές υιοθετούν την υπόθεση ότι η πρόληψη TTS συνεπάγεται μακροπρόθεσμα και μείωση του κινδύνου εμφάνισης PTS (Kryter

και συν. 1966⁶⁹), αν και τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά των αλλοιώσεων σε TTS και PTS διαφέρουν (Le Prell και Bao 2012b¹⁴). Η έρευνα αυτή έχει δημιουργήσει την ανάγκη καθιέρωσης βιοδεικτών που θα μπορούσαν να εφαρμοστούν ως αξιόπιστα μέτρα έκβασης των μελετών, ανιχνεύοντας ακόμη και υποκλινικές βλάβες της κοχλιακής λειτουργίας. Η PTA, αν και δεν είναι ευαίσθητη σε πρώιμες διαταραχές της λειτουργίας των έξω τριχωτών κυττάρων (Bohne και Clark 1982⁵⁵), χρησιμοποιείται ευρέως ως πρωτεύον μέτρο έκβασης στις τρέχουσες κλινικές μελέτες, ενώ το συχνότερα χρησιμοποιούμενο δευτερεύον μέτρο έκβασης είναι η καταγραφή του πλάτους των DPOAEs (Le Prell 2021³⁷ και 2022²⁸, Le Prell και συν. 2023²⁹, Le Prell και Campbell 2020³⁸). Ένας προστατευτικός παράγοντας που επιτυγχάνει διατήρηση ή μικρότερη πτώση του πλάτους των DPs μετά την έκθεση ή ταχύτερη επάνοδο του πλάτους των DPs στα προ-έκθεσης επίπεδα θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι συμβάλλει στην προστασία των έξω τριχωτών κυττάρων από τη βλαπτική επίδραση του θορύβου. Πρέπει να τονιστεί ότι από τη στιγμή που οι DPOAEs δεν ανιχνεύουν βλάβη των έσω τριχωτών κυττάρων ή του ακουστικού νεύρου, η χρήση τους ως αποκλειστικό μέτρο έκβασης θα πρέπει να γίνεται με επιφύλαξη. Εάν η προστασία των εκλυόμενων DPs αποδειχθεί ότι μακροπρόθεσμα συμβάλλει στην πρόληψη της PTS, τότε η χρήση των DPOAEs ως μέτρο έκβασης σε κλινικές μελέτες ωτοπροστατευτικών παραγόντων θα αποδειχθεί περισσότερο ωφέλιμη (Le Prell και Lobarinas 2015²³).

Επιπροσθέτως, ο βιοδείκτης των DPOAEs μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη μελέτη ατομικών χαρακτηριστικών που σχετίζονται με την ευαισθησία στην έκθεση σε θόρυβο (Sutton και συν. 1994¹⁶, Le Prell και συν. 2012a¹³). Η ατομική ευαισθησία εξαρτάται από γενετικούς παράγοντες, το φύλο, τα χαρακτηριστικά συντονισμού του έξω ακουστικού πόρου, τη μεταφορά ενέργειας του μέσου ωτός, τα επίπεδα μελανίνης, τη συναισθηματική επίδραση που έχει το ερέθισμα στον εξεταζόμενο, αλλά δεν έχει αναπτυχθεί μέχρι σήμερα ένα προγνωστικό μοντέλο ευαισθησίας στην έκθεση στο θόρυβο (Iliadou PhD Thesis 2024³³). Άτομα που εμφανίζουν μεγαλύτερη πτώση του πλάτους των DPs και βραδύτερο ρυθμό επανόδου αυτών, ίσως θα έπρεπε να εφαρμόζουν συστηματικά μέτρα προστασίας της ακοής, ακόμη και σε επίπεδα επαγγελματικού θορύβου χαμηλότερα από αυτά που θεσπίζει η νομοθεσία (Konrad-Martin και συν. 2012⁵²). Στη μελέτη μας, σε 4 εθελοντές δεν παρατηρήθηκε αξιολογη μεταβολή του πλάτους των DPOAEs στις καταγραφές μετά την έκθεση, εύρημα που ίσως αποδίδεται σε χαμηλότερη ευαισθησία των συγκεκριμένων ατόμων στη βλαπτική επίδραση του χορηγούμενου ερεθίσματος.

Ο Kemp το 1982 περιέγραψε το φαινόμενο της αναπήδησης (bounce effect) το οποίο χαρακτηρίζεται αρχικά από την ταχεία επάνοδο του πλάτους των DPOAEs αμέσως με τη λήξη

του βλαπτικού ερεθίσματος και την επακόλουθη νέα πτώση του πλάτους των εκπομπών 1-2 λεπτά αργότερα⁶⁴. Σε έναν εθελοντή καταγράψαμε αύξηση του πλάτους των εκπομπών στη μέτρηση των 2 λεπτών και ακολούθησε σημαντική μείωση του πλάτους στην επόμενη μέτρηση (στα 4 λεπτά). Ίσως το αρχικό αυξημένο πλάτος των εκπομπών μπορεί να αποδοθεί σε παράταση της διάρκειας του φαινομένου της αναπήδησης στο συγκεκριμένο περιστατικό.

Πλεονέκτημα του παραδείγματός μας είναι ο βραχύτερος χρόνος έκθεσης των εθελοντών στο μουσικό ερέθισμα (15 λεπτά) σε σχέση με άλλους ερευνητές που χρησιμοποίησαν έκθεση σε μουσική επί 4 ώρες και ένταση 97-100 dBA (Le Prell και συν. 2012a¹³ και 2016³⁵, Kil και συν. 2017³⁴) ή επί 2 ώρες και ένταση 92.5 – 100 dBA με μέση τιμή έκθεσης τα 98.1 dBA (Kramer και συν. 2006²⁴). Η συντομότερη διάρκεια της έκθεσης, σε συνδυασμό με τη μονοωτιαία χορήγηση και η χρήση μουσικού ερεθίσματος αντί θορύβου, κάνει τη διαδικασία ελκυστικότερη για τους συμμετέχοντες. Συγκεκριμένα, όταν οι εθελοντές ρωτήθηκαν πόσο άνετα αισθανόταν κατά τη διάρκεια της έκθεσης στη συγκεκριμένη ένταση μουσικής, οι απαντήσεις τους είχαν μέση τιμή 7,3 (SD=2,46) και διάμεση τιμή το 7. Στη συγκεκριμένη κλίμακα το 10 αντιστοιχούσε σε επίπεδο απόλυτης άνεσης. Η χαμηλότερη σε βαθμό απάντηση που λάβαμε ήταν 3, από μία συμμετέχουσα η οποία ένιωθε δυσφορία κατά τη διάρκεια της ακρόασης, όχι όμως σε βαθμό που θα επιθυμούσε διακοπή της διαδικασίας. Επίσης ο βραχύς χρόνος χορήγησης του ερεθίσματος μειώνει σημαντικά το συνολικό χρόνο ολοκλήρωσης της διαδικασίας ανά άτομο και συνεπώς το χρόνο απασχόλησης του επιστημονικού προσωπικού και χρήσης του ακοολογικού εργαστηρίου.

Επιπρόσθετο πλεονέκτημα αποτελεί η ασφάλεια του παραδείγματός μας καθώς έχει χρησιμοποιηθεί στις δύο πειραματικές μελέτες της κ. Ηλιάδου^{27,33} με συμμετοχή σε αυτές 17 και 14 εθελοντών αντίστοιχα, κατά τις οποίες η επαναληπτική PTA έδειξε επαναφορά του ουδού ακοής στα προ-έκθεσης επίπεδα. Παράλληλα, η μονοωτιαία χορήγηση του ερεθίσματος συνοδεύεται από περισσότερη ασφάλεια όσον αφορά τον κίνδυνο πρόκλησης PTS. Στην παρούσα μελέτη, σε 3 από τους 13 εθελοντές καταγράφηκε TTS κατά το πρώτο εικοσιτετράωρο μετά την έκθεση, όμως σε επαναληπτική PTA δύο μήνες αργότερα ο ουδός ακοής είχε επανέλθει στα αρχικά προ-έκθεσης επίπεδα για έναν από αυτούς. Οι υπόλοιποι δύο εθελοντές δεν έχουν υποβληθεί μέχρι σήμερα σε επαναληπτική PTA. Σε περιπτώσεις επαναληπτικής ακοομετρίας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο μεταβλητότητας των απαντήσεων των εξεταζόμενων, ιδιαίτερα στις υψηλές συχνότητες, διότι μπορεί να εκληφθεί ως μετατόπιση του συμπεριφορικού ουδού ακοής. Οι Schlauch και Carney (2007)⁶¹ αναφέρονται στο πρόβλημα της μεταβλητότητας των απαντήσεων κατά τη διενέργεια τονικής ακοομετρίας ακόμη και σε καλά συνεργαζόμενα άτομα, με συνέπεια να προκύπτουν διαφορές

τουλάχιστον 5 dB HL στον ουδό ακοής μίας εξεταζόμενης συχνότητας σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Αναφέρουν ότι όταν διενεργείται ένα τυπικό ακούγραμμα που περιλαμβάνει μέτρηση 6 συχνοτήτων (από 250 έως 8000 Hz), υπάρχει πιθανότητα να προκύψει μία διαφορά της τάξεως των 15 dB HL σε μία εξεταζόμενη συχνότητα στο 14% των ατόμων που υποβάλλονται σε επαναληπτική μέτρηση.

Όσον αφορά το σύμπτωμα των εμβοών, αναφέρθηκε από 4 εθελοντές αμέσως μετά τη λήξη της έκθεσης. Η διάρκεια των εμβοών ήταν σύντομη, κάτω του ενός λεπτού, και για τα 4 άτομα. Κατά την επανεξέταση των εθελοντών εντός 72 ωρών από την έκθεση, κανείς δεν ανέφερε εμβοές.

Η μακροπρόθεσμη ασφάλεια των πειραματικών μοντέλων πρόκλησης TTS σε ανθρώπους έχει τεθεί υπό αμφισβήτηση μετά τη δημοσίευση δύο μελετών που κατέγραψαν μόνιμες νευρικές βλάβες στο έσω αυτί πειραματόζωνων μετά από έκθεση σε θόρυβο που προκάλεσε TTS 40-50 dB το επόμενο μετά την έκθεση εικοσιτετράωρο (Le Prell και συν. 2012a¹³, Le Prell και Bao 2012b¹⁴, Le Prell και Lobarinas 2015²³, Maison και Rauch 2017⁷⁰). Αρχικά, οι Kujawa και Liberman (2009)⁷¹ ανέφεραν ταχεία, εκτεταμένη απώλεια συνάψεων μεταξύ έσω τριχωτών κυττάρων και νευρώνων του ελικοειδούς γαγγλίου τρωκτικών κατά τη φάση ανάρρωσης από την TTS (8 εβδομάδες μετά την έκθεση), η οποία αφορούσε τις περιοχές του κοχλία στις οποίες η TTS προσδιορίστηκε περίπου σε 40 dB, αλλά όχι σε περιοχές του κοχλία στις οποίες η TTS ήταν μικρότερη (15-20 dB). Στη συνέχεια, ανάλογα ευρήματα ανακοίνωσαν οι Lin και συν. το 2011⁷², έχοντας διαπιστώσει ότι σε ινδικά χοιρίδια στα οποία προκλήθηκε TTS ίση ή μεγαλύτερη των 40 dB, καταγράφηκε μικρότερο πλάτος των ABR και μικρότερη πυκνότητα συνάψεων. Επιβεβαίωσαν λοιπόν ότι σε πειραματόζωα στα οποία προκλήθηκε TTS της τάξεως των 40-50 dB ένα εικοσιτετράωρο μετά την έκθεση, σημειώθηκαν βλάβες στον πληθυσμό των ακουστικών νευρώνων. Τα πειραματικά μοντέλα πρόκλησης TTS σε ανθρώπους καταγράφουν μικρότερες μεταβολές του ουδού ακοής: η Le Prell και συν. (2012a)¹³ αναφέρουν μέγιστη TTS τα 13 dB ενώ οι Ηλιάδου και συν. (2024)²⁷ τα 24 dB, εντούτοις δε γνωρίζουμε ποιο είναι το κρίσιμο όριο μεταβολής του ουδού που θεωρείται ασφαλές όσον αφορά την ακεραιότητα των συνάψεων έσω τριχωτών κυττάρων – νευρώνων του ελικοειδούς γαγγλίου. Τα ευρήματα σε πειραματόζωα θέτουν το κρίσιμο όριο στα 20-30 dB TTS στο 24ωρο μετά την έκθεση, ενώ μεταβολές που υπερβαίνουν την παραπάνω τιμή πιθανότατα συνοδεύονται από μόνιμη κοχλιακή συναπτοπάθεια, ακόμη και εάν η TTS παρουσίασε πλήρη αποκατάσταση. Αυτές οι τιμές δεν έχουν επαληθευθεί σε θηλαστικά ή τον άνθρωπο, καθιστώντας επιτακτική την ανάγκη περαιτέρω έρευνας. Το μοντέλο πρόκλησης TTS που χρησιμοποιήσαμε χαρακτηρίζεται από μικρότερη διάρκεια χορήγησης του ηχητικού

ερεθίσματος σε σχέση με προγενέστερες μελέτες, έκθεση μόνο του ενός ωτός ενώ η συνολική δόση θορύβου στα οποία εκτέθηκαν οι εθελοντές δεν υπερέβαινε το μέγιστο ημερήσιο αποδεκτό όριο της NIOSH¹⁵. Με μετατροπή σε ισοδύναμη ένταση ελεύθερου πεδίου (free field equivalent, FFE), κατά την οποία αφαιρούνται με συντηρητικούς υπολογισμούς τα 5 dB ενίσχυσης του έξω ακουστικού πόρου, η στάθμη έντασης ελεύθερου πεδίου στην οποία εκτέθηκαν οι εθελοντές για 15 λεπτά αντιστοιχεί σε 95 dBA (Iliadou και συν. 2024²⁷). Δεν παρατηρήθηκε πρόκληση PTS σε ανάλογες προηγούμενες μελέτες στις οποίες εφαρμόσαμε το ίδιο πρωτόκολλο, εντούτοις δύο εθελοντές της μελέτης μας που παρουσίασαν TTS το πρώτο εικοσιτετράωρο μετά την έκθεση, δεν έχουν μέχρι στιγμής (πέντε μήνες αργότερα) επανεξετασθεί για να αποκλειστεί η PTS. Επισημαίνεται ότι εάν στο μέλλον διαπιστωθεί ότι επικυρωμένες κλινικές δοκιμασίες καταγράφουν την κοχλιακή συναπτοπάθεια ή την εκφύλιση των ακουστικών νευρώνων, θεωρούμε ότι πρέπει να συμπεριληφθούν στον έλεγχο των συμμετεχόντων πριν και μετά την έκθεση, ώστε να πιστοποιήσουν την ασφάλεια των πειραματικών μελετών πρόκλησης TTS.

Στη διαδοχική καταγραφή του πλάτους των DPOAEs υπάρχουν ερωτήματα ως προς τι θεωρείται σημαντική μεταβολή των εκπομπών με δεδομένο την ύπαρξη μεταβλητότητας μεταξύ μετρήσεων (test-retest variability). Η φυσιολογική μεταβλητότητα μπορεί να υπολογιστεί σημειώνοντας τα ανώτερα και κατώτερα όρια μεταβολών των DPs σε ομάδα ελέγχου ατόμων μη εκτεθειμένων σε θόρυβο (δείγμα αναφοράς). Οι Reavis και συν. (2015)⁶² επισημαίνουν ότι η επάνοδος των τιμών πλάτους των DPOAEs εντός του 90% διαστήματος εμπιστοσύνης του σταθερού σφάλματος μέτρησης (SEM) των μετρήσεων test-retest μεταβλητότητας μπορεί να θεωρηθεί ότι αντιστοιχεί σε επάνοδο στις τιμές αναφοράς. Στη σειριακή καταγραφή DPOAEs απαιτείται, πρώτον, αξιοπιστία των μετρήσεων (καλή λειτουργία μέσου ωτός του εξεταζομένου, χαμηλός περιβαλλοντικός θόρυβος και χαμηλός βιολογικός θόρυβος του εξεταζομένου, υψηλό SNR, σταθερή εφαρμογή της θηλής, σωστή βαθμονόμηση του εξοπλισμού) και, δεύτερον, ορθή εκτίμηση των μεταβολών των τιμών μεταξύ των μετρήσεων, λαμβάνοντας υπόψη την test-retest μεταβλητότητα (Konrad-Martin και συν. 2016⁵⁴). Στην παρούσα μελέτη προσπαθήσαμε να εξασφαλίσουμε την αξιοπιστία των μετρήσεων DPOAEs διενεργώντας ωτομικροσκόπηση και τυμπανομετρία, καταγράφοντας τις DPOAEs σε ηχομονωμένο ακοομετρικό θάλαμο επιλέγοντας την κατάλληλη και σε όλες τις μετρήσεις ίδια θηλή ανά εθελοντή και με χρήση προσφάτως βαθμονομημένου εξοπλισμού. Είναι αξιοσημείωτο ότι σε τρία άτομα οι καταγραφές του πλάτους των εκπομπών κατά την ημέρα της επανεξέτασης ανέδειξαν τιμές σημαντικά χαμηλότερες σε σχέση με τις τιμές αναφοράς των εθελοντών. Δε μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο μέρος της διαφοράς των

τιμών να οφείλεται σε διαφορετική τεχνική των εξεταστών κυρίως κατά την εφαρμογή της θηλής της συσκευής μέτρησης των εκπομπών εντός του έξω ακουστικού πόρου του εξεταζόμενου ή σε φυσιολογικές διακυμάνσεις του πλάτους των εκπομπών μεταξύ διαφορετικών ημερών⁵⁴.

Το ακουστικό υλικό που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη έχει υποστεί κατάλληλη ψηφιακή επεξεργασία, με αποτέλεσμα οι δυναμικές μεταβολές της έντασης τόσο μεταξύ διαφορετικών μουσικών κομματιών όσο και κατά τη διάρκεια ροής κάθε κομματιού να είναι οι ελάχιστες δυνατές και παράλληλα έχει ισοσταθμιστεί η ένταση μεταξύ των διαφορετικών ζωνών συχνοτήτων (εύρους 1/3 οκτάβας) κάθε κομματιού (Iliadou και συν. 2024²⁷). Αυτή η επεξεργασία αποτελεί ένα δυνατό χαρακτηριστικό του παραδείγματος πρόκλησης TTS, εντούτοις οι παρατηρούμενες μεταβολές TTS μπορεί να διαφέρουν σε μέγεθος ή ανά συχνότητα εάν συγκριθούν με μελέτες κατά τις οποίες το μουσικό βλαπτικό ερέθισμα δεν έχει υποβληθεί σε ανάλογη τροποποίηση (Le Prell και συν. 2012a¹³).

V. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα πειραματική μελέτη είναι η πρώτη που μελετά τη μεταβολή του πλάτους των DPOAEs σε σχέση με το χρόνο μετά από έκθεση 13 εθελοντών σε μουσικό ερέθισμα το οποίο αποδεδειγμένα και με ασφάλεια προκαλεί παροδική μετατόπιση του ουδού ακοής του εκτεθειμένου ωτός. Διαπιστώσαμε μείωση των τιμών πλάτους των DPOAEs στα 6 kHz σε έξι προκαθορισμένα χρονικά σημεία σε σχέση με τις τιμές αναφοράς των συμμετεχόντων, με τις μεγαλύτερες μεταβολές να παρατηρούνται στις δύο πρώτες μετρήσεις, στα 2 και 4 λεπτά μετά το πέρας της έκθεσης στο ηχητικό ερέθισμα. Ακολούθησε σταδιακή επάνοδος του πλάτους των εκπομπών στις επόμενες χρονικά μετρήσεις, έτσι ώστε στην τελευταία καταγραφή που διενεργήθηκε στα 64 λεπτά μετά την έκθεση οι τιμές πλάτους να προσεγγίσουν τις προ-έκθεσης τιμές αναφοράς. Για μερικούς εθελοντές δεν παρατηρήθηκε αξιόλογη μεταβολή του πλάτους των εκπομπών μετά την έκθεση στο μουσικό ερέθισμα, υποδηλώνοντας πιθανότητα μειωμένη ευαισθησία των συγκεκριμένων ατόμων στη βλαπτική επίδραση του θορύβου. Η δοκιμασία ήταν εύκολα ανεκτή για τους συμμετέχοντες, προκαλώντας ήπιο αίσθημα πληρότητας του ωτός, ενώ τέσσερα άτομα εμφάνισαν εμβοές διάρκειας μερικών δευτερολέπτων. Δύο άτομα που παρουσίασαν παροδική μετατόπιση του ουδού ακοής το επόμενο μετά την έκθεση εικοσιτετράωρο δεν έχουν υποβληθεί σε επαναληπτική τονική ακοομετρία μέχρι σήμερα (πέντε μήνες μετά την πειραματική διαδικασία) για αποκλεισμό PTS.

Η μελέτη, λόγω του μικρού αριθμού συμμετεχόντων, έχει πιλοτικό χαρακτήρα, καταδεικνύει όμως τις αλλαγές του πλάτους των DPOAEs που αντιστοιχούν στη μεταβολή της λειτουργίας των έξω τριχωτών κυττάρων λόγω έκθεσης στο βλαπτικό ερέθισμα. Με συμμετοχή περισσότερων εθελοντών μπορεί να βελτιωθεί η ισχύς της μελέτης και να αναζητηθεί το μοντέλο που περιγράφει καλύτερα το ρυθμό μεταβολών του πλάτους των DPOAEs σε σχέση με το χρόνο. Η σύγχρονη έρευνα χρησιμοποιεί παραδείγματα πρόκλησης TTS ώστε να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα ωτοπροστατευτικών ή θεραπευτικών παραγόντων και η πιθανή εφαρμογή τους στην πρόληψη PTS σε άτομα που εκτίθενται σε υψηλά επίπεδα θορύβου στα πλαίσια επαγγελματικών ή ψυχαγωγικών δραστηριοτήτων. Ο ερευνητικός αυτός τομέας αναζητά τους κατάλληλους βιοδείκτες, ικανούς να ανιχνεύσουν πρώιμες υποκλινικές βλάβες του κοχλίου και η καταγραφή των μεταβολών του πλάτους των DPOAEs φαίνεται ότι αποτελεί μια ευαίσθητη και αντικειμενική μέθοδο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αξιόπιστο μέτρο έκβασης. Παράλληλα, οι διαφορές που παρατηρούνται στις μεταβολές των εκπομπών μεταξύ των συμμετεχόντων μπορούν να αποδοθούν σε διαφορετικά ατομικά χαρακτηριστικά που σχετίζονται με την ευαισθησία στο θόρυβο.

VI. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. WHO World Report on Hearing 2021.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240020481>
2. Daniel E. Noise and Hearing Loss: A Review. *Journal of School Health*. 2007 77: 225-231. doi.org/10.1111/j.1746-1561.2007.00197.x
3. Śliwińska-Kowalska M, Zaborowski K. WHO Environmental Noise Guidelines for the European Region: A Systematic Review on Environmental Noise and Permanent Hearing Loss and Tinnitus. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Sep 27;14(10):1139. [doi: 10.3390/ijerph14101139](https://doi.org/10.3390/ijerph14101139)
4. Trzaskowski B, Jędrzejczak WW, Piłka E, Cieślicka M, Skarżyński H. Otoacoustic emissions before and after listening to music on a personal player. *Med Sci Monit*. 2014 Aug 13;20:1426-31. [doi: 10.12659/MSM.890747](https://doi.org/10.12659/MSM.890747)
5. Torre P 3rd. Young adults' use and output level settings of personal music systems. *Ear Hear*. 2008 Oct;29(5):791-9. [doi: 10.1097/AUD.0b013e31817e7409](https://doi.org/10.1097/AUD.0b013e31817e7409)
6. Levey S, Levey T, Fligor BJ. Noise exposure estimates of urban MP3 player users. *J Speech Lang Hear Res*. 2011 Feb;54(1):263-77. [doi: 10.1044/1092-4388\(2010/09-0283\)](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2010/09-0283))
7. Muchnik C, Amir N, Shabtai E, Kaplan-Neeman R. Preferred listening levels of personal listening devices in young teenagers: self-reports and physical measurements. *Int J Audiol*. 2012 Apr;51(4):287-93. [doi: 10.3109/14992027.2011.631590](https://doi.org/10.3109/14992027.2011.631590)
8. Punch JL, Efenbein JL, James RR. Targeting hearing health messages for users of personal listening devices. *Am J Audiol*. 2011 Jun;20(1):69-82. [doi: 10.1044/1059-0889\(2011/10-0039\)](https://doi.org/10.1044/1059-0889(2011/10-0039))
9. Ryan AF, Kujawa SG, Hammill T, Le Prell C, Kil J. Temporary and Permanent Noise-induced Threshold Shifts: A Review of Basic and Clinical Observations. *Otol Neurotol*. 2016 Sep;37(8): e271-5. [doi: 10.1097/MAO.0000000000001071](https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001071)
10. Campbell K, Hammill T, Hoffer M, Kil J, Le Prell C. Guidelines for Auditory Threshold Measurement for Significant Threshold Shift. *Otol Neurotol*. 2016 Sep;37(8): e 263-70. [doi:10.1097/MAO.0000000000001135](https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001135)
11. Nordmann AS, Bohne BA, Harding GW. Histopathological differences between temporary and permanent threshold shift. *Hear Res*. 2000 Jan;139(1-2):13-30. [doi: 10.1016/s0378-5955\(99\)00163-x](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(99)00163-x)
12. Hu, B. Noise-Induced Structural Damage to the Cochlea. In: Le Prell CG, Henderson D, Fay RR, Popper AN (eds) *Noise-Induced Hearing Loss*. Springer Handbook of Auditory Research, vol 40. 2012 Springer, New York, NY. doi.org/10.1007/978-1-4419-9523-0_5
13. Le Prell CG, Dell S, Hensley B, Hall J W, Campbell, KCM, Antonelli PJ, Green GE, Miller JM, Guire K. Digital music exposure reliably induces temporary threshold shift (TTS) in normal hearing human subjects. *Ear and Hearing*. 2012a 33(6): e44-e58. doi.org/10.1097/AUD.0b013e31825f9d89

14. Le Prell CG, Bao J. Prevention of Noise-Induced Hearing Loss: Potential Therapeutic Agents. In: Le Prell CG, Henderson D, Fay RR, Popper AN (eds) Noise-Induced Hearing Loss. Springer Handbook of Auditory Research, vol 40. 2012b Springer, New York, NY. doi.org/10.1007/978-1-4419-9523-0_13
15. National Institute for Occupational Safety and Health. Division of Biomedical and Behavioral Science. June 1998. Occupational Noise Exposure Revised Criteria 1998. Criteria for a Recommended Standard. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/6376>
16. Sutton LA, Lonsbury-Martin BL, Martin GK, Whitehead ML. Sensitivity of distortion-product otoacoustic emissions in humans to tonal over-exposure: time course of recovery and effects of lowering L2. *Hear Res.* 1994 May;75(1-2):161-74. [doi: 10.1016/0378-5955\(94\)90067-1](https://doi.org/10.1016/0378-5955(94)90067-1)
17. Engdahl B, Kemp DT. The effect of noise exposure on the details of distortion product otoacoustic emissions in humans. *J Acoust Soc Am.* 1996a Mar;99(3):1573-87. [doi: 10.1121/1.414733](https://doi.org/10.1121/1.414733)
18. Engdahl B. Effects of noise and exercise on distortion product otoacoustic emissions. *Hear Res.* 1996b Apr;93(1-2):72-82. [doi: 10.1016/0378-5955\(95\)00197-2](https://doi.org/10.1016/0378-5955(95)00197-2)
19. Mills JH, Adkins WY, Gilbert RM. Temporary threshold shifts produced by wideband noise. *J Acoust Soc Am.* 1981 Aug;70(2):390-6. [doi: 10.1121/1.386774](https://doi.org/10.1121/1.386774)
20. Attias J, Sapir S, Bresloff I, Reshef-Haran I, Ising H. Reduction in noise-induced temporary threshold shift in humans following oral magnesium intake. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2004 Dec;29(6):635-41. [doi: 10.1111/j.1365-2273.2004.00866.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2273.2004.00866.x)
21. Quaranta A, Scaringi A, Bartoli R, Margarito MA, Quaranta N. The effects of 'supra-physiological' vitamin B12 administration on temporary threshold shift. *Int J Audiol.* 2004 Mar;43(3):162-5. [doi: 10.1080/14992020400050022](https://doi.org/10.1080/14992020400050022)
22. Lichtenhan JT, Chertoff ME. Temporary hearing loss influences post-stimulus time histogram and single neuron action potential estimates from human compound action potentials. *J Acoust Soc Am.* 2008 Apr;123(4):2200-12. [doi: 10.1121/1.2885748](https://doi.org/10.1121/1.2885748)
23. Le Prell CG and Lobarinas E. Strategies for assessing antioxidant efficacy in clinical trials. In: *Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice: Free Radicals in ENT Pathology*, edited by Miller JM, Le Prell CG, and Rybak LP. New York: Humana Press, 2015, pp. 163–192
24. Kramer S, Dreisbach L, Lockwood J, Baldwin K, Kopke R, Scranton S, O'Leary M. Efficacy of the antioxidant N-acetylcysteine (NAC) in protecting ears exposed to loud music. *J Am Acad Audiol.* 2006 Apr;17(4):265-78. [doi: 10.3766/jaaa.17.4.5](https://doi.org/10.3766/jaaa.17.4.5)
25. Keppler H, Dhooge I, Maes L, D'haenens W, Bockstael A, Philips B, Swinnen F, Vinck B. Short-term auditory effects of listening to an MP3 player. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010 Jun;136(6):538-48. [doi: 10.1001/archoto.2010.84](https://doi.org/10.1001/archoto.2010.84)
26. Le Prell CG, Yang Q, & Harris JG. Modification of digital music files for use in human temporary threshold shift studies. *The Journal of the Acoustical Society of America.* 2011a 130(4): EL142-146. doi.org/10.1121/1.3630017

27. Iliadou E, Pasiadis K, Dimitriadis D, Plack CJ, Bibas A. Development and Validation of an Efficient and Safe Loud Music Exposure Paradigm. *J Speech Lang Hear Res.* 2024 Jan 31:1-12. doi.org/10.1044/2023_JSLHR-23-00332
28. Le Prell CG. Prevention of Noise-Induced Hearing Loss Using Investigational Medicines for the Inner Ear: Previous Trial Outcomes Should Inform Future Trial Design. *Antioxid Redox Signal.* 2022 Jun;36(16-18):1171-1202. [doi: 10.1089/ars.2021.0166](https://doi.org/10.1089/ars.2021.0166)
29. Le Prell, C.G, Clavier OH, Bao J. Noise-induced hearing disorders: Clinical and investigational tools. *J. Acoust. Soc. Am.* 2023 153 (1): 711–722. doi.org/10.1121/10.0017002
30. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001 Mar;69(3):89-95. [doi:10.1067/mcp.2001.113989](https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989)
31. World Health Organization. Biomarkers in risk assessment: validity and validation. 2001 <https://www.who.int/publications/i/item/9241572221>
32. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS.* 2010 Nov;5(6):463-6. [doi: 10.1097/COH.0b013e32833ed177](https://doi.org/10.1097/COH.0b013e32833ed177)
33. Iliadou E. Music Induced Hearing Loss: Development of a temporary threshold shift paradigm and role of prestin as a biomarker (Απώλεια ακοής λόγω έκθεσης σε μουσική: Ανάπτυξη παραδείγματος προσωρινής πτώσης του ουδού της ακοής και ο ρόλος της πρεστίνης ως βιοδείκτης). PhD Thesis, Athens 2024. <https://pergamos.lib.uoa.gr/uoa/dl/object/3388351>
34. Kil J, Lobarinas E, Spankovich C, Griffiths SK, Antonelli PJ, Lynch ED, & Le Prell CG. Safety and efficacy of ebselen for the prevention of noise-induced hearing loss: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2017 390(10098): 969–979. [doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31791-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31791-9)
35. Le Prell CG, Fulbright A, Spankovich C, Griffiths SK, Lobarinas E, Campbell KC, Antonelli PJ, Green GE, Guire K, Miller JM. Dietary supplement comprised of β-carotene, vitamin C, vitamin E, and magnesium: failure to prevent music-induced temporary threshold shift. *Audiol Neurotol Extra.* 2016 May-Aug;6(2):20-39. [doi: 10.1159/000446600](https://doi.org/10.1159/000446600)
36. Schilder AGM, Su MP, Mandavia R, Anderson CR, Landry E, Ferdous T, Blackshaw H. Early phase trials of novel hearing therapeutics: Avenues and opportunities. *Hear Res.* 2019 Sep 1; 380:175-186. [doi: 10.1016/j.heares.2019.07.003](https://doi.org/10.1016/j.heares.2019.07.003)
37. Le Prell CG. Investigational Medicinal Products for the Inner Ear: Review of Clinical Trial Characteristics in ClinicalTrials.gov. *J Am Acad Audiol.* 2021 Nov;32(10):670-694. [doi: 10.1055/s-0041-1735522](https://doi.org/10.1055/s-0041-1735522)
38. Le Prell CG and Campbell KCM. Clinical test paradigms and problems: human otoprotection studies. In: *Advances in Audiology, Speech Pathology, and Hearing Science, Volume 2: Otoprotection, Regeneration and Telemedicine*, edited by Hatzopoulos S, Ciorba A, and Krumm M. New Jersey: Apple Academic Press, 2020, pp. 233–269

39. Seixas NS, Goldman B, Sheppard L, Neitzel R, Norton S, Kujawa SG. Prospective noise induced changes to hearing among construction industry apprentices. *Occup Environ Med*. 2005 May;62(5):309-17. [doi: 10.1136/oem.2004.018143](https://doi.org/10.1136/oem.2004.018143)
40. Mehrparvar AH, Mirmohammadi SJ, Davari MH, Mostaghaci M, Mollasadeghi A, Bahaloo M, Hashemi SH. Conventional Audiometry, Extended High-Frequency Audiometry, and DPOAE for Early Diagnosis of NIHL. *Iran Red Crescent Med J*. 2014 Jan;16(1): e9628. [doi: 10.5812/ircmj.9628](https://doi.org/10.5812/ircmj.9628)
41. Le Prell CG, Spankovich C, Lobariñas E, Griffiths SK. Extended high-frequency thresholds in college students: effects of music player use and other recreational noise. *J Am Acad Audiol*. 2013 Sep;24(8):725-39. [doi: 10.3766/jaaa.24.8.9](https://doi.org/10.3766/jaaa.24.8.9)
42. Škerková M, Kovalová M, Mrázková E. High-Frequency Audiometry for Early Detection of Hearing Loss: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Apr 28;18(9):4702. [doi: 10.3390/ijerph18094702](https://doi.org/10.3390/ijerph18094702)
43. Plack CJ, Léger A, Prendergast G, Kluk K, Guest H, Munro KJ. Toward a Diagnostic Test for Hidden Hearing Loss. *Trends Hear*. 2016 Sep 7;20. doi.org/10.1177/2331216516657466
44. Kikidis D, Vardonikolaki A, Pantos P, Dimitriadis D, Zachou Z, Lathouras A, et al. Effects of brief exposure to loud music on otoacoustic emissions and auditory brainstem responses. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2019; 5:850-7. <https://doi.org/10.18203/issn.2454-5929.ijohns20192614>
45. Parham K. Prestin as a biochemical marker for early detection of acquired sensorineural hearing loss. *Med Hypotheses*. 2015 Aug;85(2):130-3. [doi: 10.1016/j.mehy.2015.04.015](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.04.015)
46. Parham K, Dyhrfjeld-Johnsen J. Outer Hair Cell Molecular Protein, Prestin, as a Serum Biomarker for Hearing Loss: Proof of Concept. *Otol Neurotol*. 2016 Oct;37(9):1217-22. [doi: 10.1097/MAO.0000000000001164](https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001164)
47. Parham K, Sohal M, Petremann M, Romanet C, Broussy A, Tran Van Ba C, Dyhrfjeld-Johnsen J. Noise-induced trauma produces a temporal pattern of change in blood levels of the outer hair cell biomarker prestin. *Hear Res*. 2019 Jan; 371:98-104. [doi: 10.1016/j.heares.2018.11.013](https://doi.org/10.1016/j.heares.2018.11.013)
48. Hana RS, Bawi BL. Prestin, otolin-1 regulation, and human 8-oxoG DNA glycosylase 1 gene polymorphisms in noise-induced hearing loss. *Ibnosina J Med Biomed Sci* 2018;10:60-4 [doi: 10.4103/ijmbs.ijmbs_4_18](https://doi.org/10.4103/ijmbs.ijmbs_4_18)
49. Solis-Angeles S, Juárez-Pérez CA, Jiménez-Ramírez C, Cabello-López A, Aguilar-Madrid G, Del Razo LM. Prestin and otolin-1 proteins in the hearing loss of adults chronically exposed to lead. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2021 Sep 1; 426:115651. [doi: 10.1016/j.taap.2021.115651](https://doi.org/10.1016/j.taap.2021.115651)
50. Iliadou E, Kikidis D, Pasiadis K, Plack CJ, Bibas A. Blood Prestin Levels in Normal Hearing and in Sensorineural Hearing Loss: A Scoping Review. *Ear Hear*. 2021 Sep/Oct;42(5):1127-1136. [doi: 10.1097/AUD.0000000000001045](https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000001045)
51. Lun Y, Chen J, Lu P, Yuan H, Ma P, Wang W, Liang R, Li S, Gao W, Ding X, Wang Z, Guo J, Lu L. Predictive value of serum proteomic biomarkers for noise-induced hearing loss. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2023 Sep;30(43):96827-96839. [doi: 10.1007/s11356-023-29294-y](https://doi.org/10.1007/s11356-023-29294-y)

52. Konrad-Martin D, Reavis KM, McMillan GP, Dille MF. Multivariate DPOAE metrics for identifying changes in hearing: perspectives from ototoxicity monitoring. *Int J Audiol.* 2012 Feb;51 Suppl 1(Suppl 1):S51-62. doi: [10.3109/14992027.2011.635713](https://doi.org/10.3109/14992027.2011.635713)
53. Konrad-Martin D, Neely ST, Keefe DH, Dorn PA, Gorga MP. Sources of distortion product otoacoustic emissions revealed by suppression experiments and inverse fast Fourier transforms in normal ears. *J Acoust Soc Am.* 2001 Jun;109(6):2862-79. doi: [10.1121/1.1370356](https://doi.org/10.1121/1.1370356)
54. Konrad-Martin D, Poling GL, Dreisbach LE, Reavis KM, McMillan GP, Lapsley Miller JA, Marshall L. Serial Monitoring of Otoacoustic Emissions in Clinical Trials. *Otol Neurotol.* 2016 Sep;37(8): e286-94. doi: [10.1097/MAO.0000000000001134](https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001134)
55. Bohne BA & Clark WWW. Growth of hearing loss and cochlear lesion with increasing duration of noise exposure. In: R.P. Hamernik D. Henderson, RJ Salvi (eds.) *New Perspectives on Noise-Induced Hearing Loss.* 1982. New York, USA: Raven Press, pp. 283-300. https://www.researchgate.net/publication/237838360_Growth_of_Hearing_Loss_and_Cochlear_Lesion_with_Increasing_Duration_of_Noise_Exposure
56. Kopke R, Slade MD, Jackson R, Hammill T, Fausti S, Lonsbury-Martin B, Sanderson A, Dreisbach L, Rabinowitz P, Torre P 3rd, Balough B. Efficacy and safety of N-acetylcysteine in prevention of noise induced hearing loss: a randomized clinical trial. *Hear Res.* 2015 May;323: 40-50. doi: [10.1016/j.heares.2015.01.002](https://doi.org/10.1016/j.heares.2015.01.002)
57. Le Prell CG, Johnson AC, Lindblad AC, Skjönsberg A, Ulfendahl M, Guire K, Green GE, Campbell KC, Miller JM. Increased vitamin plasma levels in Swedish military personnel treated with nutrients prior to automatic weapon training. *Noise Health.* 2011b Nov-Dec;13(55):432-43. doi: [10.4103/1463-1741.90317](https://doi.org/10.4103/1463-1741.90317)
58. British Society of Audiology. (2018). Pure tone air and bone conduction threshold audiometry with and without masking. <https://www.thebsa.org.uk/wp-content/uploads/2023/10/OD104-32-Recommended-Procedure-Pure-Tone-Audiometry-August-2018-FINAL-1.pdf>
59. Hill AJ, Mulder J, Burton J, Kok M, & Lawrence M (2021). Sound Level Monitoring at Live Events, Part 1—Live Dynamic Range. *Audio Eng. Soc*, 69(11), pp. 782–792. doi.org/[10.17743/jaes.2021.0050](https://doi.org/10.17743/jaes.2021.0050)
60. Réveillac. *Musical Sound Effects: Analog and Digital Sound Processing.* 2017 Wiley
61. Schlauch RS, Carney E. A multinomial model for identifying significant pure-tone threshold shifts. *J Speech Lang Hear Res.* 2007 Dec;50(6):1391-403. doi: [10.1044/1092-4388\(2007\)097](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2007)097)
62. Reavis KM, McMillan GP, Dille MF, Konrad-Martin D. Meta-Analysis of Distortion Product Otoacoustic Emission Retest Variability for Serial Monitoring of Cochlear Function in Adults. *Ear and Hearing.* 2015 36(5): e251–e260. doi.org/[10.1097/AUD.000000000000176](https://doi.org/10.1097/AUD.000000000000176)
63. Hirsh IJ, Bilger RC; Auditory-Threshold Recovery after Exposures to Pure Tones. *J. Acoust. Soc. Am.* 1 November 1955; 27 (6): 1186–1194. doi.org/[10.1121/1.1908157](https://doi.org/10.1121/1.1908157)

64. Kemp DT. Cochlear echoes: Implications for noise-induced hearing loss. In: R.P. Hamernik, D. Henderson, R. Salvi (Eds.), *New Perspectives on Noise-Induced Hearing Loss*. 1982 New York, Raven Press, pp. 189-206
65. Krishnamurti S, Grandjean PW. Effects of simultaneous exercise and loud music on hearing acuity and auditory function. *J Strength Cond Res*. 2003 May;17(2):307-13. doi: [10.1519/1533-4287\(2003\)017<0307:eoseal>2.0.co](https://doi.org/10.1519/1533-4287(2003)017<0307:eoseal>2.0.co)
66. Bhagat SP, Davis AM. Modification of otoacoustic emissions following ear-level exposure to MP3 player music. *Int J Audiol*. 2008 Dec;47(12):751-60. doi: [10.1080/14992020802310879](https://doi.org/10.1080/14992020802310879)
67. Lin CY, Wu JL, Shih TS, Tsai PJ, Sun YM, Ma MC, Guo YL. N-Acetylcysteine against noise-induced temporary threshold shift in male workers. *Hear Res*. 2010 Oct 1;269(1-2):42-7. doi: [10.1016/j.heares.2010.07.005](https://doi.org/10.1016/j.heares.2010.07.005)
68. Lindblad AC, Rosenhall U, Olofsson A, Hagerman B. The efficacy of N-acetylcysteine to protect the human cochlea from subclinical hearing loss caused by impulse noise: a controlled trial. *Noise Health*. 2011 Nov-Dec;13(55):392-401. doi: [10.4103/1463-1741.90293](https://doi.org/10.4103/1463-1741.90293)
69. Kryter KD, Ward WD, Miller JD, Eldredge DH. Hazardous exposure to intermittent and steady-state noise. *J Acoust Soc Am*. 1966 Mar;39(3):451-64. doi: [10.1121/1.1909912](https://doi.org/10.1121/1.1909912)
70. Maison SF, Rauch SD. Ethical considerations in noise-induced hearing loss research. *Lancet*. 2017 Sep 2;390(10098):920-922. doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)31875-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31875-5)
71. Kujawa SG, Liberman MC. Adding insult to injury: cochlear nerve degeneration after "temporary" noise-induced hearing loss. *J Neurosci*. 2009 Nov 11;29(45):14077-85. doi: [10.1523/JNEUROSCI.2845-09.2009](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2845-09.2009)
72. Lin HW, Furman AC, Kujawa SG, Liberman MC. Primary neural degeneration in the Guinea pig cochlea after reversible noise-induced threshold shift. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2011 Oct;12(5):605-16. doi: [10.1007/s10162-011-0277-0](https://doi.org/10.1007/s10162-011-0277-0)

VII. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

VII.1. Πρωτογενή δεδομένα των 13 εθελοντών που συμμετείχαν στη μελέτη

ID	Ημερομηνία ένταξης	Ηλικία	Φύλο	ΤΥΜΠΑΝΟΜΕΤΡΙΑ ΔΕΞΙΟΥ ΩΤΟΣ			ΤΥΜΠΑΝΟΜΕΤΡΙΑ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΩΤΟΣ		
				Πίεση μέσου ωτός (daPa)	Στατική ακουστική αγωγιμότητα (ml)	Ακουστικός ισοδύναμος όγκος έξω ακουστικού πόρου (ml)	Πίεση μέσου ωτός (daPa)	Στατική ακουστική αγωγιμότητα (ml)	Ακουστικός ισοδύναμος όγκος έξω ακουστικού πόρου (ml)
1	24/10/23	36	ΘΗΛΥ	-13	0.71	0.96	-19	0.76	0.8
2	24/10/23	30	ΑΡΡΕΝ	-11	0.60	1.53	-29	0.82	1.57
4	25/10/23	22	ΘΗΛΥ	0	1.3	1.26	-11	0.70	1.18
5	16/11/23	26	ΘΗΛΥ	1	0.84	1.59	1	1.28	1.58
7	17/11/23	55	ΑΡΡΕΝ	-66	0.52	1.30	-86	0.40	1.30
8	18/11/23	38	ΘΗΛΥ	-92	1.09	1.49	-66	1.13	1.53
9	15/12/23	31	ΘΗΛΥ	2	1.11	1.23	8	1.23	1.41
10	15/12/23	35	ΘΗΛΥ	0	0.64	1.37	-8	0.70	1.63
12	11/1/24	34	ΘΗΛΥ	-5	1.14	0.99	3	1.50	1.54
13	12/1/24	40	ΘΗΛΥ	5	0.91	1.23	9	0.54	1.12
14	12/1/24	25	ΘΗΛΥ	0	0.58	1.36	-4	0.61	1.44
15	12/1/24	29	ΘΗΛΥ	0	0.65	1.65	6	0.92	1.92
16	13/1/24	20	ΑΡΡΕΝ	-4	1.34	1.85	-3	1.50	1.98

Παράρτημα VII.1.α: Δημογραφικά δεδομένα και αποτελέσματα τυμπανομετρίας

ID	ΑΕΡΙΝΗ ΑΓΩΓΗ ΔΕΞΙΟΥ ΩΤΟΣ				ΟΣΤΕΙΝΗ ΑΓΩΓΗ ΔΕΞΙΟΥ ΩΤΟΣ				ΑΕΡΙΝΗ ΑΓΩΓΗ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΩΤΟΣ				ΟΣΤΕΙΝΗ ΑΓΩΓΗ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΩΤΟΣ												
	0.5 kHz	1 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	0.5 kHz	1 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	0.5 kHz	1 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz						
1	10	15	0	5	0	5	-5	5	5	0	5	0	5	0	5	5	-5	0	5	-5	0	0	-5		
2	15	15	-5	5	5	0	5	10	5	-5	0	0	0	0	15	10	5	0	5	0	0	0	0	0	
4	20	10	10	5	5	0	0	15	5	5	0	0	-10	0	20	15	0	0	15	10	0	0	0	0	
5	5	0	0	10	0	-5	-5	0	0	0	5	0	5	0	5	5	0	10	5	0	0	0	0	0	
7	5	10	5	-10	-10	5	5	0	5	0	-10	-10	0	0	0	5	-5	-10	0	5	-5	-10	-5	-5	
8	15	10	5	5	15	10	20	15	10	5	0	5	5	10	15	10	5	5	10	10	10	10	10	5	5
9	15	10	0	0	10	0	0	15	5	0	0	5	5	10	15	10	-5	-5	10	10	10	10	10	5	-5
10	20	15	-5	10	15	5	-10	10	5	-5	5	5	5	10	20	10	0	10	10	15	0	15	5	0	10
12	5	15	5	0	0	-10	0	0	15	0	0	0	0	0	5	5	0	0	5	0	-5	-10	0	0	-5
13	10	5	5	0	0	0	5	5	5	0	0	0	0	10	10	0	0	0	10	5	10	5	5	0	0
14	15	10	0	0	0	-5	-5	10	5	0	0	0	0	15	10	-5	0	-10	10	-5	-10	-10	-5	0	-10
15	15	15	5	10	5	-5	0	15	5	5	0	5	5	10	5	15	5	10	5	10	-5	0	5	5	0
16	10	5	0	5	0	0	-10	5	0	0	5	-5	5	10	5	0	0	5	10	0	0	0	5	0	0

Παράρτημα VII.1.β : Αποτελέσματα τονικής ακοομετρίας πριν την έκθεση των
εθελοντών στο ερέθισμα (οι μετρήσεις αντιστοιχούν σε dB HL)

ID	ΜΕΤΡΗΣΙΣ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΩΤΟΣ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΚΘΕΣΗ (dB SPL)				ΠΛΑΤΟΣ ΔΡΟΑΕs 6 kHz ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΩΤΟΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΚΘΕΣΗ (dB SPL)				ΕΠΙΠΕΔΑ ΘΟΡΥΒΟΥ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΩΤΟΣ ΣΤΑ 6 kHz ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΚΘΕΣΗ (dB SPL)							
	DP 6 kHz test	Θόρυβος 6 kHz test	DP 6 kHz retest	Θόρυβος 6 kHz retest	2'	4'	8'	16'	32'	64'	2'	4'	8'	16'	32'	64'
1	1,2	-31,0			-3	-2	-1,6	-1,2	0	1,2	-35,2	-36,3	-35,8	-34,6	-36,1	-35,1
2	-0,2	-31,3	-1,9	-31,5	-0,5	0,3	0,3	-2,8	-0,9	-1,7	-36,3	-35,8	-36,3	-35,7	-36,3	-35,9
4	-7,5	-31,9	7,1	-32,2	8,5	7,6	7,9	8,1	9,4	7,6	-36	-36,1	-36,9	-37	-35,8	-35,8
5	6,8	-32,1	7,6	-32,5	7,9	7	7,9	7,5	7	7,5	-37,8	-38,3	-38,5	-38,1	-38,5	-37,9
7	4,5	-30,0	5,8	-30,2	3,7	5,2	5,4	4,6	4,6	4,3	-34,3	-34,3	-34,9	-35,4	-35,8	-35,4
8	-13,5	-30,4	-12,4	-30,7	-11,3	-15,4	-14,7	-13,2	-15,4	-12,7	-35,5	-36,2	-36,9	-36,1	-36,5	-36,9
9	-0,8	-35,2	-0,7	-33,1	-4,9	-1,3	-2,5	0,6	-0,2	1,1	-38,1	-39	-38,1	-37,4	-38,2	-38,2
10	4,6	-32,9	6,6	-35,1	-0,7	0,4	2,9	2,5	3,1	3,8	-37,8	-37,2	-38,6	-39,3	-38,8	-40,1
12	5,6	-32,9	7,7	-32,7	8,6	2,4	0	2,7	8,1	4,3	-38,3	-36,9	-37,6	-37,1	-38,6	-38,2
13	8,0	-34,2	8,1	-32,6	5,7	6,2	6,4	6,8	6,8	7,2	-38,3	-38,1	-37,3	-38,6	-38,8	-36,9
14	15,0	-33,1	15,1	-33,4	10,6	11,6	12,1	12,5	12,1	13,1	-38,6	-39	-37,6	-38,1	-38,3	-38,7
15	10,8	-33,8	9,9	-33,1	8,1	8,6	10,1	11,1	9,8	9,6	-38,7	-39,5	-38,2	-36,8	-37,6	-39,3
16	3,5	-31,7	2,5	-33,6	0,6	1,1	3,5	3,1	3,2	3,1	-38,4	-37,4	-37,3	-38,1	-38	-38,8

Παράρτημα VII.1.γ : Αποτελέσματα μετρήσεων ΔΡΟΑΕs πριν την έκθεση των εθελοντών στο ερέθισμα και σε έξι χρονικά σημεία μετά το πέρας της έκθεσης (οι μετρήσεις αντιστοιχούν σε dB SPL)

ID	Επίπεδο άνεσης κατά τη διάρκεια της έκθεσης (1-10)	Αίσθημα πληρότητας του ωτός (1-10)	Εμβοές	Άλλα συμπτώματα
1	7	5	OXI	OXI
2	5	5	NAI	OXI
4	7	3	OXI	OXI
5	3	8	OXI	OXI
7	9	2	OXI	OXI
8	8	1	OXI	OXI
9	10	1	NAI	OXI
10	10	5	OXI	OXI
12	4	5	OXI	OXI
13	10	1	NAI	OXI
14	7	4	OXI	OXI
15	5	6	NAI	OXI
16	10	4	OXI	OXI

Παράρτημα VII.1.δ: Επίπεδο άνεσης κατά τη διάρκεια της έκθεσης, αίσθημα πληρότητας του ωτός και εμβοές μετά το πέρας της έκθεσης

ID	ΑΕΡΙΝΗ ΑΓΩΓΗ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΩΤΟΣ (dB HL)					ΟΣΤΕΙΝΗ ΑΓΩΓΗ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΩΤΟΣ (dB HL)					Επάνοδος ουδού ακοής	Πλάτος DPOAEs 6 kHz αριστερού ωτός στην επανεξέταση (dB SPL)	Επίπεδα θορύβου αριστερού ωτός στα 6 kHz στην επανεξέταση (dB SPL)	
	0.5 kHz	1 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	8 kHz	0.5 kHz	1 kHz	2 kHz	3 kHz				4 kHz
1	5	5	-5	5	-5	15	0	5	-5	5	-10	OXI	0,9	-35,9
2	15	10	0	0	10	5	10	5	0	0	5	NAI	-3,1	-35,5
4	20	10	-5	-5	-10	-5	15	10	-5	-5	-10	NAI	4,4	-35,8
5	10	10	0	10	5	-5	5	5	0	0	0	NAI	5,2	-37,3
7	0	5	0	-5	0	-5	0	0	0	-5	0	OXI	5,5	-34,1
8	20	15	0	0	0	10	10	5	0	0	5	NAI	-14,7	-35,3
9	20	10	0	0	-5	15	10	5	-5	-5	-5	NAI	-0,8	-37,6
10	15	10	0	5	10	25	15	10	0	5	10	OXI	4,5	-39,3
12	5	5	0	0	-5	-10	0	0	0	0	-5	NAI	7,9	-37,7
13	15	5	0	0	-5	-5	5	0	0	0	-5	NAI	7,2	-37,2
14	15	15	0	0	-10	0	10	10	-5	0	-10	NAI	12,9	-38,5
15	5	10	20	5	0	-5	5	5	15	0	0	NAI	6,5	-36,5
16	5	5	0	0	5	5	0	0	0	0	0	NAI	0,6	-34,7

Παράρτημα VII.1.ε: Αποτελέσματα της τονικής ακουμετρίας (dB HL) και των DPOAEs 6 kHz (dB SPL) κατά την ημέρα της επανεξέτασης

VII.2. Έγκριση ερευνητικού πρωτοκόλλου από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Γενικού Νοσοκομείου Αθήνας 'Ιπποκράτειο' (Α.Ε.Σ. 50/17.10.2023)



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
1^η Υ.ΠΕ. ΑΤΤΙΚΗΣ
ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΑΣ
«ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»

Α.Ε.Σ. 50/17-10-2023

ΑΠΟΣΠΑΣΜΑ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ Της 50^{ης} Τακτικής Συνεδρίασης Επιστημονικού Συμβουλίου του Γενικού Νοσοκομείου Αθήνας «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»

Στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» σήμερα 17 Οκτωβρίου 2023 ημέρα Τρίτη και ώρα 13:45 μ.μ., συνήλθαν στην Αίθουσα Διδασκαλίας της Β' Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου μας σε Τακτική Συνεδρίαση τα παρακάτω μέλη, μετά την υπ. αρ. πρωτ. 18249/13-10-2023 πρόσκληση του Προέδρου του Επιστημονικού Συμβουλίου

Παρόντες:

- | | |
|-------------------------|--|
| 1. Πετράς Δημήτριος | Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος & Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου |
| 2. Πηρουνάκη Μαρία | Διευθύντρια Παθολογίας |
| 3. Παπαδήμα Αρτεμής | Επιμελήτρια Α' Αναισθησιολογίας |
| 4. Μαριόλης Ηλίας | Επιμελητής Β' Παθολογίας |
| 5. Γαλιατσάτος Νικόλαος | Βιοχημικός Προϊστάμενος Βιοχημικού Τμήματος |
| 6. Παύλου Ευθυμία | Τεχνολόγος ΤΕ Προϊσταμένη Ιατρικών Εργαστηρίων |
| 7. Κάπελλα Μαρία | Διευθύντρια Νοσηλευτικής Υπηρεσίας |

Χρήη γραμματέα εκτελεί η υπάλληλος Γεωργία Μπάιλα κατηγορίας ΤΕ Διοίκησης Μονάδων Υγείας και Πρόνοιας.

ΘΕΜΑ 20^ο «Αίτημα από τον Καθηγητή της Πανεπιστημιακής ΩΡΛ Κλινικής του Νοσοκομείου Αθανάσιου Μπίμπα σχετικά με έγκριση ερευνητικών πρωτοκόλλων στα οποία είναι επιστημονικά υπεύθυνος»

Τίθεται υπόψη του Επιστημονικού Συμβουλίου το υπ. αρ. πρωτ. 16736/20-09-2023 έγγραφο του Καθηγητή της Πανεπιστημιακής ΩΡΛ Κλινικής του Νοσοκομείου μας Αθανάσιου Μπίμπα, το οποίο έχει ως εξής:

«Σας επισυνάπτω αίτηση μου προς την ΕΕ του Νοσοκομείου μας για την έγκριση ερευνητικών πρωτοκόλλων (επισυνάπτονται επίσης) στα οποία είμαι επιστημονικά υπεύθυνος.

Σας ευχαριστώ πολύ,
Με εκτίμηση»

Μετά από θετική εισήγηση της Επιτροπής Έρευνας και Πρωτοκόλλων, υπό την Προεδρία της Αναπληρώτριας Καθηγήτριας Μ. Deutsch, το Επιστημονικό Συμβούλιο,

Ομόφωνα Εισηγείται

Την έγκριση των κάτωθι ερευνητικών πρωτοκόλλων:

1. «Απώλεια ακοής, εμβοές και υπερακουσία σε επαγγελματίες διερμηνείς.»
2. «Νευροαισθητήρια Βαρηκοΐα στη β-Μεσογειακή αναμία.»



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
1^η Υ.ΠΕ. ΑΤΤΙΚΗΣ
ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΑΣ
«ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»

3. «Ομιλητική Ακοομετρία σε Θόρυβο: σύγκριση φωνημικά ισορροπημένων και μη φωνημικά ισορροπημένων λιστών λέξεων».
4. «Ομιλητική ακοομετρία σε θόρυβο σε ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή.»
5. «Ωτοακουστικές εκπομπές προϊόντων παραμόρφωσης στα 6 kHz ως συνάρτηση του χρόνου μετά από έκθεση σε μουσική»
τα οποία θα διεξαχθούν στην Α' ΩΡΛ κλινική του ΓΝΑ «Ιπποκράτειο» με επιστημονικά υπεύθυνο τον Καθηγητή Ω.Ρ.Λ Αθανάσιο Μπίμπα σύμφωνα με το 16736/20-09-2023 έγγραφο του και τα συνημμένα αρχεία.

Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΠΕΤΡΑΣ



Η ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ ΤΟΥ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ

ΓΕΩΡΓΙΑ ΜΗΑΪΛΑ