

Emisje otoakustyczne w monitorowaniu uszkodzeń słuchu spowodowanych hałasem

Otoacoustic emissions in noise-induced hearing loss monitoring

PIOTR KOTYŁO, MARIOLA ŚLIWIŃSKA-KOWALSKA

Klinika Audiologii i Foniatrii Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi

Badanie emisji otoakustycznej proponowane jest jako obiektywna i czuła metoda wykrywania przedklinicznych uszkodzeń ślimaka i monitorowania wczesnych oznak uszkodzeń słuchu spowodowanych przez hałas. Na przestrzeni ostatnich lat wiele ośrodków na świecie oceniało możliwość wykorzystania emisji otoakustycznych w programach ochrony słuchu. Wykazano, że średni poziom emisji otoakustycznych jest niższy w grupach narażonych na hałas w porównaniu z osobami nienarażonymi, nawet w przypadku prawidłowego słuchu w audiometrii tonalnej. Co więcej, niski poziom emisji otoakustycznej okazał się dobrym parametrem predykcyjnym wystąpienia zwiększonego ryzyka uszkodzenia słuchu pod wpływem hałasu w przyszłości, co może być wykorzystane w programach profilaktycznych.

Pośród dwóch rutynowo wykorzystywanych w klinice emisji otoakustycznych wywołanych, emisje wywołane trzaskiem (transient-evoked otoacoustic emission, TEOAE) wydaje się być bardziej czułe w wykrywaniu przedklinicznych zmian w ślimaku w porównaniu z emisją produktów zniekształceń nieliniowych (distortion-product otoacoustic emission, DPOAE). Jednakże TEOAE nie jest testem rekomendowanym w profilaktyce zawodowych uszkodzeń słuchu ze względu na dużą ilość wyników fałszywie dodatnich, a także fakt, że nie jest ona rejestrowana w znaczącej części uszu z niewielkim uszkodzeniem słuchu. DPOAE wydaje się być testem bardziej odpowiednim w monitorowaniu uszkodzeń słuchu przez hałas z racji jej większej czułości w wykrywaniu zmian ślimakowych w zakresie regionu wysokich częstotliwości. Jednakże ostatnio opublikowane badania prospektywne nie są jednoznaczne co do przewagi DPOAE w ocenie wpływu hałasu na słuch w porównaniu z audiometrią tonalną. Mimo braku konsensusu, w niektórych krajach audiometria tonalna zaczyna być jednak zastępowana przez badanie emisji otoakustycznej w ocenie audiologicznej prowadzonej dla celów monitorowania przedklinicznych oznak uszkodzenia słuchu przez hałas.

Słowa kluczowe: TEOAE, DPOAE, czasowe przesunięcie progu słuchu, trwałe przesunięcie progu słuchu, parametry

Otoacoustic emissions (OAEs) measurement has been proposed as an objective and sensitive method of detecting preclinical damage of the cochlea due to noise exposure and monitoring early signs of noise-induced hearing loss (NIHL). Over the last years, their role in hearing conservation programs (HCPs) has been explored by many groups of researchers worldwide.

It has been shown that OAEs are on average lower in noise-exposed groups than in non-exposed individuals, even though audiometric hearing threshold is normal. Moreover, low-level OAEs can indicate an increased risk of future hearing loss due to exposure to noise in workplace. This finding is important as a potential preventive measure to be used in the HCPs.

Among two types of evoked OAEs routinely applied in the clinic, transient-evoked otoacoustic emission (TEOAE) has been shown to be more sensitive for detecting subclinical changes in the cochlea than distortion-product otoacoustic emission (DPOAE). However, TEOAE is not recommended for NIHL screening because of a high false-positive rate and its absence in substantial number of ears with mild hearing loss. As in NIHL monitoring, DPOAE seems to be more suitable than TEOAE because of greater sensitivity to cochlear dysfunction in high frequency region. However the results of recently published longitudinal studies are equivocal in respect of showing the advantage of DPOAE over standard audiometry in detecting effects of noise on hearing. Despite the lack of scientific consensus on OAEs validity, in some countries OAEs start to replace regular audiometric examination in preclinical NIHL monitoring.

Key words: TEOAE, DPOAE, temporary threshold shift, permanent threshold shift, parameters

Wprowadzenie

Zgodnie z Dyrektywą unijną [1,2], przekroczenie dolnego progu narażenia na hałas w miejscu pracy, tj. wartości LEX,8h = 80 dB(A), stwarza ryzyko uszkodzenia słuchu i narzuca na pracodawcę obowiązek zapewnienia pracownikom dostępu do badań słuchu. Standardowo profilaktyka medyczna prowadzona jest w oparciu o badanie audiometrii tonalnej [3], które jednak ma wiele słabych punktów. Badanie to umożliwia wykrycie ubytku słuchu dopiero w momencie, gdy uszkodzenie ślimaka spowodowane przez hałas jest nieodwracalne; czas między narażeniem na hałas a obserwowanymi w audiometrii tonalnej przesunięciami progów słuchu jest długi; badanie jest testem behawioralnym, stąd jego wyniki zależą w dużej mierze od dobrej współpracy osoby badanej; jego przeprowadzenie wymaga specjalnych warunków (kabiny ciszy) [4].

Alternatywą dla audiometrii tonalnej może być pomiar emisji otoakustycznych. Jest to badanie bardzo czułe w wykrywaniu niewielkich zmian wynikających z zaburzeń funkcjonowania komórek słuchowych zewnętrznych (niszczonych przez hałas), umożliwia ich wykrycie w krótkim okresie czasu po narażeniu, ponadto nie wymaga współpracy osoby badanej, ani przystosowanego specjalnie pomieszczenia [4].

Celem pracy jest przedstawienie aktualnej wiedzy, w tym opartej na badaniach prospektywnych prowadzonych ostatnio szeroko m.in. w USA, Francji, Włoszech i Holandii, dotyczącej praktycznych możliwości zastosowania pomiarów emisji otoakustycznej w monitorowaniu uszkodzeń słuchu powodowanych przez hałas.

Emisje otoakustyczne

Emisje otoakustyczne (*otoacoustic emissions*, OAEs) są to sygnały generowane w uchu wewnętrznym i rejestrowane w przewodzie słuchowym zewnętrznym. Mimo, że mechanizm ich wytwarzania nie jest do końca wyjaśniony, udowodnionym jest, że ich źródłem są komórki słuchowe zewnętrzne (*outer hair cells*, OHC). OAEs uważane są za „efekt uboczny” działania wzmacniacza ślimakowego, który ściśle związany jest ze zjawiskiem elektrokurczliwości OHC.

Bezpośredni związek OAEs z zachowaną prawidłową funkcją OHC potwierdzają badania wskazujące na spadek amplitudy lub zanik OAEs w przypadkach uszkodzenia OHC przez hałas, substancje ototoksyczne, czy niedotlenienie [5-7]. Przeciwnie, nie stwierdzano zmian w nasileniu emisji otoakustycznych w przypadku uszkodzenia drugiego rodzaju komórek słuchowych – komórek

słuchowych wewnętrznych (*inner hair cells*, IHC) [8-10].

Zależność między stopniem uszkodzenia OHC a zmianami w nasileniu emisji otoakustycznych badana była na modelach zwierzęcych. Udowodniono, że w przypadku uszkodzenia niewielkiej liczby OHC (poniżej 30%), jak to ma miejsce przykładowo we wczesnej fazie uszkodzenia słuchu przez hałas, dochodzi do zmniejszenia nasilenia OAEs, mimo prawidłowo zachowanego progu słuchu [11]. Zmiany w progach słuchu następują dopiero przy uszkodzeniu ponad 30-50% liczby OHC [12,13]. Wybiórcze uszkodzenie wszystkich OHC wiąże się z podwyższeniem progu słuchu średnio o 40-60, maksymalnie do 70 dB [14].

W badaniach u ludzi wykazano m.in., że wraz z postępowaniem procesu starzenia się narządu słuchu dochodzi do osłabienia OAEs, związanego z obumieraniem OHC. Zjawisko to jest obserwowane nawet w przypadku zachowania prawidłowego progu słuchu w audiometrii tonalnej [15]. Podobne obserwacje dotyczą populacji osób narażonych zawodowo na hałas, u których częściej stwierdzano brak emisji otoakustycznych wywołanych lub ich osłabienie, mimo braku przesunięcia progu słuchu. Wyniki tych badań dały przesłanki do postawienia hipotezy, że emisje otoakustyczne, umożliwiając monitorowanie funkcji OHC u osób narażonych zawodowo na hałas mogą być czulszym narzędziem oceny uszkodzenia słuchu niż badanie audiometrii tonalnej.

Rodzaje emisji otoakustycznych

Emisje otoakustyczne dzielone są na dwa główne typy – emisje spontaniczne (*spontaneous otoacoustic emission*, SOAE), rejestrowane bez stymulacji ucha bodźcem dźwiękowym, i emisje wywołane bodźcem dźwiękowym. Wśród tych ostatnich w klinice w szczególności wykorzystanie znalazły emisje otoakustyczne wywołane trzaskiem (*transient-evoked otoacoustic emission*, TEOAE) i emisje otoakustyczne wywołane parami tonów czystych, tzw. emisje produktów zniekształceń nieliniowych (*distortion product otoacoustic emission*, DPOAE).

Emisje otoakustyczne spontaniczne

SOAE generowane są przez ucho wewnętrzne przy braku jakiegokolwiek pobudzenia bodźcem dźwiękowym. Są to najczęściej pojedyncze lub mnogie „piki” wąskopasmowej odpowiedzi o poziomach >5 dB w stosunku do szumu tła, zlokalizowane w szerokim zakresie częstotliwościowym od 1 do 4 kHz. U małych dzieci granica występowania SOAE przesunięta jest w kierunku wyższych częstotliwo-

ści, dochodząc nawet do 5-7 kHz [16,17]. Jedynie w przypadku szczególnej postaci SOAE tzw. „*high level SOAE*” obserwowano obecność sygnału SOAE w bardzo wysokich częstotliwościach, dochodzących nawet do 17 kHz [18]. Wraz z wiekiem następuje przesunięcie średnich odpowiedzi SOAE w zakres częstotliwości niższych (1-2 kHz) [19].

Mechanizm generowania SOAE w ślimaku nie jest w pełni jasny, choć przeważa pogląd, że są one wynikiem oscylacji błony podstawnej na drodze pomiędzy strzemiączkiem a punktami drobnych funkcjonalnych nieregularności wzdłuż kanału ślimakowego, powstających w wyniku rozprzestrzeniania się fali wędrującej [20-22]. Według innej teorii SOAE generowane są w miejscach „niejednorodności” ułożenia komórek słuchowych na błonie podstawnej [23].

Częstość występowania SOAE u osób prawidłowo słyszających jest zmienna i waha się w szerokim przedziale od 26 do 90%. Nasilenie SOAE spada wraz z wiekiem, szczególnie u osób po 50 r.ż. [24-26]. Różnice między młodszymi a starszymi generacjami związane są najprawdopodobniej ze zmianami właściwości impedancyjnych systemu przewodzącego przewodu słuchowego zewnętrznego oraz ucha środkowego [27]. W badaniach przekrojowych, w grupach zróżnicowanych wiekowo stwierdza się częstsze występowanie SOAE u kobiet oraz w uchu prawym, jakkolwiek dane w tym zakresie nie są jednoznaczne [28,29]. W przypadku pogorszenia progów słuchu odsetek rejestrowanych SOAE spada do wartości 8-20% [30].

Amplituda rejestrowanych SOAE waha się w szerokim zakresie od -25 dB do +25 dB SPL i zależy m.in. od czułości mikrofonów stosowanych w poszczególnych systemach pomiarowych oraz obróbki statystycznej analizowanego sygnału [29,31,32].

Coraz szerzej dyskutuje się fakt, że SOAE stanowią integralną, jedną z trzech składowych całego sygnału odpowiedzi OAE (składowa stała wąskopasmowa). Wobec tego mogą one mieć istotny wpływ, poprzez generowanie dodatkowych „maksimów” w przebiegach czasowych odpowiedzi, na interpretację powszechnie klinicznie wykorzystywanych typów OAEs wywołanych [33,34]. Wykazano m.in., że u osób z obecną SOAE rejestrowane są wyższe amplitudy TEOAE niż u osób, u których SOAE nie występuje [35-37]. Może to mieć istotne znaczenie w wyznaczaniu norm w badaniach przesiewowych u noworodków, w których amplituda odpowiedzi TEOAE jest klinicznym parametrem oceny prawidłowej funkcji ślimaka. Dodatkowy sygnał SOAE może wpływać również na błędny odczyt rzeczywistej latencji sygnału TEOAE – parametru, który jest często

wykorzystywany w określaniu okna czasowego analizy sygnału zwrotnego OAEs [38]. Do niedawna efekt wpływu obecności SOAE na inne postaci OAEs przy ich klinicznym wykorzystaniu był pomijany [39]. Jednak dzięki pracom prowadzonym w ostatnich latach z zastosowaniem zaawansowanych algorytmów analizy składowych sygnału TEOAE, możliwe będzie uwzględnienie tego zjawiska w interpretacji uzyskanej odpowiedzi [40,41].

Emisje otoakustyczne wywołane

Emisje otoakustyczne wywołane, do których zalicza się TEOAE i DPOAE, są powszechnie wykorzystywane w klinice, m.in. ze względu na fakt, że występują one w niemal wszystkich zdrowych uszach.

TEOAE obecne są w około 95-100% uszu osób, u których próg słuchu w zakresie częstotliwości 0,25-8 kHz nie przekracza 20 dB HL. Wraz z narastaniem ubytku słuchu częstość występowania TEOAE dość gwałtownie spada z 95% do 10% dla progów słuchu w przedziale 20-40 dB HL. TEOAE nie są rejestrowane przy progach słuchu przekraczających 40-50 dB HL [42-49]. W przypadku podwyższenia progu słuchu obejmującego pojedynczy lub wąski zakres częstotliwości (co jest charakterystyczną cechą wczesnej fazy uszkodzenia słuchu przez hałas), zwykle nie rejestruje się TEOAE, gdy ubytek słuchu dla danej częstotliwości przekracza 35 dB HL. Możliwa jest natomiast rejestracja obniżonego sygnału TEOAE z rejonów częstotliwości sąsiednich, dla których próg słuchu nie przekracza 35 dB HL [50,51].

DPOAE (w zakresie ≥ 1 kHz) rejestrowane są w 99-100% uszu osób z progami słuchu do 20 dB HL. Pomiędzy progami słuchu w zakresie 20-50/60 dB HL obserwowana jest redukcja lub brak sygnału DPOAE w części pasma. Zwykle DPOAE są całkowicie nieobecne przy progach słuchu ≥ 60 dB HL [52-56].

Zarówno TEOAE, jak i DPOAE są dobrym testem skryningowym w wykrywaniu ubytków słuchu w zakresie 20-30 dB HL [53]. Monitorując stan narządu słuchu za pomocą DPOAE wykazano, że amplituda otoemisji spada o 0,24 dB SPL wraz ze zmniejszeniem się o 1% liczby OHC [57]. Najlepsza zgodność między wynikami DPOAE a progami audiometrycznymi słuchu obserwowana była przy zastosowaniu bodźców tonalnych o natężeniach 65/55 dB SPL. Optymalnymi pomiarami dla OAE wydają się być stosunek sygnału do szumu w odniesieniu do TEOAE i poziom otoemisji w odniesieniu do DPOAE [58].

Z racji obecności TEOAE jak i DPOAE w niemal wszystkich uszach osób z prawidłowymi progami

słuchu, znajdują one szerokie wykorzystanie w skryningu słuchu u noworodków, jak również diagnostyce uszkodzeń słuchu spowodowanych hałasem. Wciąż nie ma jednak ostatecznej odpowiedzi, czy są one metodą czulszą w monitorowaniu wczesnych uszkodzeń słuchu przez hałas niż audiometria tonalna.

Ocena skutków narażenia na hałas za pomocą emisji otoakustycznych

Skutki działania hałasu na narząd słuchu zależą od poziomu ciśnienia akustycznego dźwięku, impulsowości sygnału akustycznego, czasu działania hałasu oraz osobniczej podatności na uszkodzenie słuchu przez hałas. Skutki ekspozycji na hałas mogą być przy tym czasowe (czasowe przesunięcie progu słuchu; *temporary threshold shift*, TTS) lub trwałe (trwałe przesunięcie progu słuchu; *permanent threshold shift*, PTS). U podłoża zmian strukturalnych odpowiedzialnych za TTS leżą zaburzenia mechanoelektryczne funkcji kanałów jonowych, zlokalizowanych w szczytowych częściach rzęsek OHC. Podłożem PTS jest natomiast uszkodzenie rzęsek OHC, a następnie ciał komórek słuchowych, spowodowane kumulującymi się produktami przewlekłego stresu oksydacyjnego. Mimo różnic patogenetycznych i faktu, że TTS odzwierciedla jedynie zmiany odwracalne w ślimaku, to jednak zjawisko to z reguły poprzedza rozwój nieodwracalnego uszkodzenia słuchu przez hałas, manifestującego się jako PTS. Model TTS jest często wykorzystywany w badaniach doświadczalnych, prowadzonych zarówno na zwierzętach, jak i u ludzi, natomiast model PTS ma najczęściej zastosowanie w populacyjnych badaniach przekrojowych i prospektywnych u ludzi.

Czasowe przesunięcie progu słuchu

Badania z wykorzystaniem TEOAE u ludzi wykazały, że po narażeniu na hałas, równoległe do TTS obserwowana jest redukcja amplitudy odpowiedzi TEOAE. W przypadku narażenia na hałas szerokopasmowy, jaki najczęściej występuje w przemyśle, spadek nasilenia TEOAE dotyczy w największym stopniu częstotliwości powyżej 2 kHz [55,56], co wskazuje, że wzorzec odpowiedzi TEOAE pozostaje w zgodzie ze zmianami obserwowanymi w audiometrii tonalnej. Po narażeniu na hałas wąskopasmowy największe osłabienie emisji otoakustycznej dotyczy częstotliwości zawartych w przedziale ½ do 1 oktawy powyżej częstotliwości środkowej pasma hałasu [59-61].

W niektórych badaniach wykazano, że do spadku odpowiedzi TEOAE po narażeniu na hałas może dochodzić również w przypadku braku zmian

w audiometrii tonalnej pod postacią TTS, skłaniając do wniosku, że TEOAE jest czulszą metodą wykrywania zmian w ślimaku zachodzących po narażeniu na hałas niż audiometria tonalna [60,62]. W innych badaniach stwierdzano jednakże, że czasowemu przesunięciu progu słuchu po narażeniu na hałas mogą nie towarzyszyć żadne istotne zmiany w nasileniu TEOAE, co kwestionuje zasadność powyższej hipotezy [63].

Podobne wnioski, jak w badaniu zależności między TTS i TEOAE wypływają z badań nad DPOAE. Po narażeniu na hałas szerokopasmowy obserwowano redukcję amplitudy sygnału DPOAE w zakresie wysokich częstotliwości [64-66], podczas gdy po narażeniu na hałas wąskopasmowy uszkodzenie słuchu dotyczyło częstotliwości zlokalizowanych ½-1 oktawy powyżej częstotliwości środkowej pasma hałasu [60,67-69]. Wykazano przy tym dodatnią korelację między wielkością TTS a spadkiem amplitudy DPOAE, jakkolwiek siła tej korelacji zależna była w dużej mierze od parametrów bodźców zastosowanych w badaniu otoemisji. Wzorzec czasowy powrotu amplitudy DPOAE był zgodny ze wzorcem cofania się zmian w audiometrii tonalnej [67,69]. Należy jednak podkreślić, że w indywidualnych uszach wielu autorów obserwowano nie spadek, lecz wzrost nasilenia DPOAE po narażeniu na hałas, co wskazuje na różnorodną naturę procesów leżących u podstawy obu tych testów słuchowych [70].

Ważną obserwacją wynikającą z badań na modelu TTS było wykazanie, że redukcja sygnału TEOAE i DPOAE może utrzymywać się dłużej niż podwyższenie progu słuchu w audiometrii tonalnej [59]. Vinck i wsp., w grupie osób z prawidłowymi progami słuchu, nie przekraczającymi 15 dB, narażonymi w warunkach laboratoryjnych na hałas o poziomie 90 dB SPL oraz u osób narażonych na hałas dyskotekowy stwierdzili utrzymującą się w okresie 60 minut od chwili ustania narażenia na hałas, istotną redukcję amplitudy odpowiedzi DPOAE i TEOAE (w zakresie parametru powtarzalności i odstępów sygnał/szum) dla 4 kHz, pomimo powrotu progów słuchu w audiometrii tonalnej do wartości prawidłowej (sprzed ekspozycji na hałas). Stanowiło to dowód, że czasowe zmiany słuchu spowodowane hałasem, widoczne w postaci osłabienia sygnału TEOAE i DPOAE dla 4 kHz (częstotliwości najbardziej czulej na uszkodzenie przez hałas), mogą wyprzedzać i utrzymywać się znacznie dłużej niż kliniczne uszkodzenie słuchu manifestujące się podwyższeniem progów słuchu. Badanie to oparte jest o wnioskowanie na podstawie analizy zmian po hałasie u tej samej osoby / w tym samym uchu, co eliminuje wpływ innych, licznych czynników warunkujących indywidualną wrażliwość na hałas,

stanowiących czynniki zakłócające analiz statystycznych wielu badań na modelu PTS.

Znacząca część badań wykonanych na modelu TTS dotyczyła żołnierzy narażonych na hałas impulsowy wystrzałów broni palnej. Wykazano m.in., że po narażeniu dochodzi do osłabienia DPOAE w częstotliwości 3 kHz i częstotliwościach niższych, podczas gdy przesunięcie progu słuchu w audiometrii tonalnej dotyczy jedynie częstotliwości wysokich [71,72]. Audiometria tonalna okazywała się być przy tym metodą czulszą niż DPOAE w ocenie czasowych zmian po narażeniu. Ponieważ patomechanizm uszkodzenia słuchu po narażeniu na hałas impulsowy różni się w stosunku do narażenia na hałas ciągły, obserwacje powyższe nie muszą przekładać się jednoznacznie na ekspozycje ciągłe, które najczęściej występują w przemyśle.

Trwałe przesunięcie progu słuchu

Ze względu na stosunkowo łatwy dostęp do populacji osób narażonych zawodowo na hałas, u których występuje trwałe przesunięcie progu słuchu, badania nad zależnościami między PTS a nasileniem emisji otoakustycznych są znacznie liczniejsze niż w odniesieniu do modelu TTS. Jako kryterium prawidłowego progu słuchu przyjmowano zazwyczaj poziomy słyszenia w audiometrii tonalnej nie przekraczające wartości 20 dB HL dla żadnej z badanych częstotliwości z zakresu 0,25 do 8 kHz. W niektórych badaniach przyjmowano jednak inne wartości progowe (15 dB HL, 10 dB HL, czy też 25 dB HL) [67,71]. O różnicach metodologicznych należy pamiętać zawsze przy interpretacji wyników badań.

Z racji ograniczeń badań SOAE, wynikających z braku jej występowania w znacznej liczbie prawidłowo słyszących uszu, jej zastosowanie w monitorowaniu trwałych uszkodzeń słuchu spowodowanych przez hałas jest niewielkie. W analizie przeprowadzonej na dużej grupie 268 pacjentów, ze zróżnicowanymi progami słuchu Kuroda i wsp. stwierdzili liczniejsze odpowiedzi SOAE u osób z progami słuchu nie przekraczającymi 30 dB HL niż u osób z progami słuchu gorszymi niż 30 dB. Skłoniło to autorów do wysunięcia hipotezy o realnej możliwości klinicznego wykorzystania tego faktu, w szczególności w odniesieniu do osób, w uszach których nie rejestrowano innych rodzajów OAE umożliwiających ocenę stanu ślimaka [28]. Probst i wsp. obserwowali istotny spadek częstości występowania SOAE w grupie osób z uszkodzeniami słuchu spowodowanymi działaniem hałasu w porównaniu do osób z uszkodzeniami słuchu o innej etiologii [48]. Z drugiej strony Veillet i wsp., analizując występowanie SOAE u kadry wojskowej

narażonej na hałas impulsowy stwierdzili w uszach z widocznym uszkodzeniem dla 4 kHz częstsze występowanie SOAE w stosunku do uszu bez cech uszkodzenia słuchu. Sugerowało to, że SOAE mogą być generowane z okolic obszarów ślimaka uszkodzonych przez hałas impulsowy [73]. Badania przeprowadzane na modelu zwierzęcym, jak również obserwacje u ludzi sugerują możliwość występowania korelacji pomiędzy pasmem częstotliwości SOAE a lokalizacją częstotliwościową uszkodzenia ślimaka [74,75].

Największe nadzieje na wykorzystanie w klinice dają emisje otoakustyczne wywołane: TEOAE i DPOAE. Przyjmując wartość 20 dB HL za granicę prawidłowego progu słuchu wykazano istotnie częstszy brak sygnału OAEs wywołanych w grupach osób narażonych na hałas w porównaniu z grupami nienarażonymi [76-78]. Podobne wnioski dotyczyły słabszych poziomów emisji otoakustycznych u osób narażonych na hałas z prawidłowym słuchem, przy czym natężenie OAEs wywołanych okazało się być dobrym parametrem różnicowania poziomów ekspozycji na hałas.

W ostatnich latach ukazało się kilka obserwacji, przeprowadzonych w dużych grupach osób, ukierunkowanych na ocenę przydatności TEOAE i DPOAE w monitorowaniu rozwoju zawodowych uszkodzeń słuchu. Były to zarówno badania przekrojowe, jak i prospektywne.

W badaniach przekrojowych wykazano, że w niewielkiego stopnia uszkodzeniach słuchu poziomy TEOAE i DPOAE ilościowo dobrze korespondują z progami audiometrycznymi słuchu [76,77], a analiza spektralna tych odpowiedzi pozwala na dyskryminację osób z dobrym słuchem i słuchem uszkodzonym [77]. U osób narażonych zawodowo na hałas największe spadki TEOAE oraz pogorszenie powtarzalności odpowiedzi obserwowane były w zakresie częstotliwości powyżej 2 kHz, natomiast w odpowiedzi DPOAE największa redukcja sygnału zachodziła w pierwszej fazie rozwoju przewlekłego urazu akustycznego w paśmie częstotliwości 2-4 kHz. Potwierdzono przy tym dodatnią korelację między spadkiem sygnałów emisji otoakustycznych wywołanych (zarówno TEOAE jak i DPOAE) a wielkością PTS [67,76,78].

Zakres częstotliwości, w których obserwowany jest spadek odpowiedzi TEOAE i DPOAE we wczesnej fazie rozwoju uszkodzenia słuchu spowodowanego hałasem może mieć znaczenie dla profilaktyki medycznej. I tak, redukcja sygnału TEOAE w stosunkowo szerokim zakresie w porównaniu z DPOAE może przekładać się na jej większą czułość w wykrywaniu subklinicznych uszkodzeń

słuchu, podczas gdy ściśle zlokalizowany obszar uszkodzenia w DPOAE warunkuje większą specyficzność częstotliwościową tego badania.

Hall i Lutman porównywali czułość technik OAEs wywołanych i audiometrii tonalnej oceniając indywidualną zależność między poziomem OAE a progami audiometrycznym, biorąc pod uwagę różne poziomy zmiany wyników w teście i re-teście [79]. Autorzy wykazali większą czułość emisji otoakustycznych niż audiometrii tonalnej w monitorowaniu populacji narażonej na hałas, wskazując jednocześnie na bardzo dużą zmienność międzyosobniczą w ich nasileniu. Ta ostatnia cecha OAEs wywołanych stanowi zasadniczą przeszkodę w ich rutynowym zastosowaniu w ocenie progów słuchu u indywidualnej osoby.

Ustalenie progów wartości prawidłowych na poziomie 20 dB HL pozostawia dość szeroką przestrzeń zakresu progów słuchu dla wykrycia różnic między grupami narażonymi i nienarażonymi na hałas. Mimo wcześniejszych negatywnych wyników badań dotyczącej czułości TEOAE i DPOAE w różnicowaniu zmian w audiometrii tonalnej zawierających się w granicach progów słuchu między 0 a 20 dB HL [58], w ostatnich badaniach wykazano, że uśrednienie poziomów DPOAE i audiometrii tonalnej w wystarczająco szerokim zakresie częstotliwości umożliwia różnicowanie bardzo niewielkich zmian w progach słuchu, z zakresu 10 do 20 dB HL [80].

Największe znaczenie dla udowodnienia znaczenia emisji otoakustycznych wywołanych w monitorowaniu wczesnych zmian w ślimaku wywołanych przez hałas mogą mieć badania prospektywne, z objęciem oceną populacji młodych pracowników, z prawidłowym słuchem. W ostatnich latach ukazało się kilka tego typu ocen [81-85].

Lapsley-Miller i wsp. w oceniając skutki 6-miesięcznego narażenia na hałas u marynarzy wykazali dobrą korelację między spadkiem nasilenia emisji otoakustycznych a długością okresu narażenia, jednakże słabą korelację między poziomem OAE a przesunięciem audiometrycznego progów słuchu [81]. Kryteria włączenia do badań obejmowały progowe wartości słuchu nie gorsze niż 25 dB HL w przedziale częstotliwości do 3 kHz oraz nie gorsze niż 30 dB dla 4 kHz i powyżej. TEOAE uznawana była za obecną, gdy stosunek sygnału do szumu był > 0 dB, natomiast DPOAE – gdy amplituda odpowiedzi w przedziale częstotliwości 1,8-4,5 była większa niż 2 odchylenia standardowe wyznaczone dla szumu tła. Jest to protokół rutynowo stosowany w marynarce wojennej USA. Dużo wyników musiało zostać odrzuconych z analizy, ze względu na niespełnienie kryteriów progowych. Najbardziej kompletne

wyniki uzyskano dla częstotliwości 2, 2,8 i 4 kHz. Złym czynnikiem prognostycznym w stosunku do wystąpienia PTS był wyjściowo niski poziom OAE lub jej brak, a najlepszą miarą okazała się TEOAE dla 4 kHz. Wnioski płynące z tego badania wskazują, że badanie korelacji między poziomami OAE a progami słuchu u osób narażonych zawodowo na hałas nie może być stosowane jako bezpośrednie narzędzie oceny możliwości wykorzystania OAE w wykrywaniu wczesnych skutków działania hałasu na narząd słuchu [81].

Helleman i wsp. objęli 17-miesięczną obserwacją 233 pracowników drukarni w wieku 23-60 lat, z prawidłowym słuchem i różnego stopnia uszkodzeniami słuchu [82]. Jednym z głównych celów była określenie w stosunku do jakiego odsetka osób grupy badanej możliwe jest zastosowanie TEOAE i DPOAE ze względu na obecność/nieobecność sygnału OAE. Drugim z celów była ocena wpływu narażenia na hałas na przesunięcie progów słuchu w audiometrii tonalnej i emisjach otoakustycznych. Autorzy wykazali ograniczone możliwości zastosowania TEOAE, w stosunku do DPOAE, w całej objętej badaniami populacji, ze względu na częstszy brak sygnału OAE spełniającego kryterium włączenia (stosunek sygnału do szumu ≥ 0). W badaniu TEOAE aż 45% uszu nie spełniało tego kryterium dla częstotliwości 4 kHz. Natomiast w stosunku do DPOAE większość zapisów, ok. 80%, spełniało kryterium włączenia (dla częstotliwości 6 kHz). Po narażeniu w audiometrii tonalnej stwierdzono PTS dla częstotliwości 6 i 8 kHz, dla TEOAE istotny spadek sygnału dla wszystkich badanych częstotliwości (z zakresu 1-4 kHz), zamiast dla DPOAE stwierdzono istotny spadek nasilenia otoemisji dla częstotliwości między 4 a 8 kHz i mniejszy dla częstotliwości 1 i 2 kHz. Korelacje między wynikami poszczególnych testów były jednak raczej słabe. Autorzy wnioskują, że ze względu na fakt występowania zmian w TEOAE i DPOAE w zakresie większego przedziału częstotliwości niż w audiometrii tonalnej, ich czułość w monitorowaniu uszkodzeń słuchu spowodowanych hałasem jest większa.

Job i wsp. objęli trzyletnimi badaniami prospektywnymi grupę 521 francuskich pilotów w wieku 20-40 lat, analizując wyjściowe nasilenie i zmiany w sygnale DPOAE w porównaniu ze zmianami w audiometrii tonalnej [83]. Do badań kwalifikowano osoby z progami słuchu dla wszystkich częstotliwości ≤ 10 dB HL. Autorzy wykazali, że ryzyko uszkodzenia słuchu jest większe u osób ze słabą wyjściowo emisją otoakustyczną, rekomendując ten parametr do zastosowania w profilaktycznych badaniach medycznych.

Najdłuższe, jak do tej pory, obserwacje kliniczne z zastosowaniem DPOAE poczynili autorzy amerykańscy [84,85]. Jest to 10-letnie w chwili obecnej, prospektywne badanie dotyczące narażenia na hałas młodych praktykantów zatrudnionych w budownictwie [84,85]. Wyjściowo grupa liczyła 446 osób. Po 3 latach narażenia na hałas autorzy wykazali silny wpływ wieku i stażu pracy na przesunięcie progu słuchu w audiometrii tonalnej dla 4, 6 8 kHz oraz na spadek sygnału DPOAE w analogicznych częstotliwościach [84]. Każdy rok pracy w narażeniu wiązał się ze wzrostem progu słuchu rzędu 0,7 dB i spadkiem DPOAE rzędu 0,2 dB. Całościowy wzorzec zmian okazał się podobny w obu badaniach. Najczulszym parametrem był spadek poziomu DPOAE rejestrowany w częstotliwości 4 kHz w funkcji input/output dla bodźców między 50 a 75 dB SPL, dla którego zmiany po 3 latach narażenia na hałas były istotne statystycznie. Grupa 328 osób obserwowana była dalej, łącznie przez okres 10 lat. Wbrew oczekiwaniom, po tak długim okresie obserwacji autorzy nie wykazali przewagi DPOAE nad audiometrią tonalną w ocenie skutków działania hałasu na narząd słuchu [85]. W obu testach stwierdzono istotne zmiany związane z ekspozycją na hałas. W audiometrii tonalnej było to podwyższenie progu słuchu o 2-3 dB dla częstotliwości 3, 4 i 6 kHz, natomiast dla DPOAE był to spadek o 1 dB nasilenia sygnału DPOAE (dla $L_2=40$ dB), przypadające na każdy wzrost ekspozycji o 10 dB na przestrzeni 10 lat obserwacji.

Wyniki dotychczasowych badań szacujących ilościową zależność między wielkością redukcji sygnału emisji otoakustycznej wywołanej a wielkością przesunięcia progu słuchu nie są do końca spójne. Redukcja amplitudy TEOAE szacowana była na poziomie 0,6-0,8 dB w paśmie 2-4 kHz na każdy 1 dB zmiany progu słuchu w paśmie 0,5-8 kHz. Redukcja DPOAE w tym zakresie częstotliwości wynosiła 0,9 dB na każde podwyższenie progu słuchu rzędu 1, 2 dB. Badania populacyjne szacują redukcję sygnału TEOAE na ok. 1 dB/1 rok pracy w narażeniu na hałas. Istotny problem stanowi przy tym oddzielenie efektu hałasu od efektu starzenia się narządu słuchu, który oscyluje w granicach 1-3 dB/dekadę życia [86]. Problem dodatkowo komplikuje fakt, że redukcja sygnału OAEs wraz z wiekiem nie zachodzi w sposób liniowy, osiągając maksimum w pierwszych 15 latach życia, a następnie po przekroczeniu 45. roku życia [86].

Obiecujące wyniki badań populacyjnych wydają się mieć ograniczone zastosowanie do wnioskowania dotyczącego indywidualnych osób. Wykazano to w ostatniej pracy Hellemana i wsp. [70]. Autorzy ci w grupie 233 narażonych na hałas pracowników

ocenili uśrednione dla grupy oraz indywidualne zmiany w audiometrii tonalnej, TEOAE i DPOAE po 17-miesięcznym narażeniu na hałas. Ogólny wzorzec zmian grupowych i indywidualnych był podobny dla przesunięcia progu słuchu w audiometrii tonalnej dla 6-8 kHz i spadku DPOAE dla 1,5 kHz oraz wzmocnienia DPOAE dla 3 kHz. Jednak mimo, że w badaniu DPOAE największe zmiany oceniane dla całej grupy występowały dla częstotliwości 6 kHz, liczba osób wykazujących zmiany po narażeniu w tej częstotliwości nie była istotna statystycznie. W badaniu TEOAE w całej grupie wykazano osłabienie sygnału, podczas gdy analiza wyników indywidualnych wykazała u większej liczby osób osłabienie lub wzmocnienie sygnału emisji otoakustycznych niż wynikałoby to z rachunku prawdopodobieństwa. Brak było wyraźnej zależności między zmianami w audiometrii tonalnej i OAEs. W oparciu o uzyskane wyniki autorzy wnioskuje, że istotne indywidualne zmiany w nasileniu OAEs nie zawsze mają taki sam wzorzec jak to określono w badaniach populacyjnych, co istotnie ogranicza ich zastosowanie w monitorowaniu zmian słuchu po narażeniu na hałas u poszczególnych osób. Co więcej, uszkodzenie słuchu może się manifestować jako lokalne wzmocnienie sygnału emisji otoakustycznej, a nie tylko jej spadek.

TEOAE vs DPOAE

Każde z badań emisji otoakustycznych wywołanych, zarówno TEOAE, jak i DPOAE, ma swoje zalety i wady w aspekcie potencjalnego wykorzystania w monitorowaniu skutków działania hałasu na narząd słuchu. Mimo, że zmiany w TEOAE dotyczą w największym stopniu częstotliwości 4 kHz, to jednak częstotliwość ta jest mało użyteczna, ze względu na dużą liczbę uszu z niewielkimi uszkodzeniami słuchu, w których otoemisja nie jest rejestrowana (ok. 50% uszu). Podwyższenie progowego kryterium sygnału do szumu jeszcze bardziej pogarsza możliwość zastosowania TEOAE w odniesieniu do populacji narażonych na hałas przemysłowy. Alternatywą może być monitorowanie TEOAE w częstotliwościach niższych (1 i 2 kHz).

DPOAE jest obecna w częstotliwościach wysokich w znacznie większym odsetku uszu w populacjach narażonych na hałas (w ok. 80% uszu dla częst. 6 kHz) niż TEOAE, zwłaszcza gdy stosowane są bodźce tonalne o stosunkowo dużym natężeniu (70 dB SPL) [82]. Wykazano, że ich obniżenie znacząco zmniejsza liczbę wyników, które można włączyć do analizy, przy zastosowaniu kryterium stosunku sygnału do szumu ≥ 3 dB. Oczywiście jest, że zaostrenie kryterium sygnału do szumu jeszcze bardziej zmniejsza liczbę odpowiedzi DPOAE

możliwych do włączenia do analizy. Ponieważ jednak zastosowanie bodźców tonalnych o niższych natężeniach, optymalnie 65/55 dB SPL, zwiększa czułość badania DPOAE w wykrywaniu niewielkich zmian w ślimaku powodowanych przez hałas, niektórzy autorzy proponują ich stosowanie u osób, u których nie doszło jeszcze do uszkodzenia słuchu [87].

Podsumowanie

Wyniki dotychczasowych badań wskazują na większą czułość OAEs wywołanych w stosunku do audiometrii tonalnej w wykrywaniu subklinicznych uszkodzeń słuchu powodowanych przez hałas. Badania OAEs wywołanych mają również istotne znaczenie prognostyczne w aspekcie przewidywania ryzyka rozwoju uszkodzenia słuchu. Zgodnie ze stanowiskiem ekspertów [4], DPOAE jest aktualnie najbardziej rekomendowaną metodą do zastosowania aplikacyjnego w monitorowaniu zawodowych uszkodzeń słuchu; najskuteczniej-

szym i najszybszym testem oceny stanu ślimaka jest jednak połączenie DPOAE i TEOAE. Konieczne jest opracowanie międzynarodowego protokołu badań OAEs wywołanych oraz dostępność komercyjnego sprzętu dla ułatwienia badań rozwojowych i praktycznego zastosowania OAEs w warunkach przemysłowych.

Wnioski

- OAEs wywołane mogą znaleźć zastosowanie w monitorowaniu słuchu u części populacji narażonej na hałas.
- Indywidualne zmiany w badaniu emisji otoakustycznych związane z narażeniem na hałas nie zawsze są zgodne z wzorcem zmian ustalonych w badaniach populacyjnych.
- Audiometria tonalna jest nie do zastąpienia u osób, u których występuje uszkodzenie słuchu lub poziom wyjściowy emisji otoakustycznych wywołanych jest zbyt niski do ich zarejestrowania.

Piśmiennictwo

1. Directive 2003/10/EC of the European Parliament and of the Council of 6 February 2003 on the minimum health and safety requirements regarding the exposure of workers to the risks arising from physical agents (noise).
2. Rozporządzenie Ministra Gospodarki i Pracy z dnia 5 sierpnia 2005 r. w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy przy pracach związanych z narażeniem na hałas lub drgania mechaniczne (DzU z 2005 r., Nr 157, poz. 1318). 2003/10/WE i 2002/44/WE
3. Rozporządzenie MZiOS z dnia 30 maja 1996 r. w sprawie przeprowadzania badań lekarskich pracowników, zakresu profilaktycznej opieki zdrowotnej nad pracownikami oraz orzeczeń lekarskich wydawanych dla celów przewidzianych w Kodeksie Pracy (DzU z 1996 r., Nr 69, poz. 332 z późn. zm.).
4. Report of an International Expert Symposium on the usefulness of OAEs Testing in Occupational Health Surveillance. Manchester, UK, 8-9th February 2011.
5. Stavroulaki P, Apostolopoulos N, Dinopoulou D, Vossinakis I, Tsakanikos M, Douniadakis D. Otoacoustic emissions - an approach for monitoring aminoglycoside induced ototoxicity in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999; 50(3): 177-84.
6. Stavroulaki P, Apostolopoulos N, Segas J, Tsakanikos M, Adamopoulos G. Evoked otoacoustic emissions - an approach for monitoring cisplatin induced ototoxicity in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 59(1): 47-57.
7. Reavis KM, Phillips DS, Fausti SA, Gordon JS, Helt WJ, Wilmington D i wsp. Factors affecting sensitivity of distortion-product otoacoustic emissions to ototoxic hearing loss. *Ear Hear*. 2008; 29(6): 875-93.
8. Mills DM. Determining the cause of hearing loss: differential diagnosis using a comparison of audiometric and otoacoustic emission responses. *Ear Hear* 2006; 27(5): 508-25.
9. Keithley EM, Feldman ML. Hair cell counts in an age-graded series of rat cochleas. *Hear Res* 1982; 8(3): 249-62.
10. Trautwein P, Hofstetter P, Wang J, Salvi R, Nostrand A. Selective inner hair cell loss does not alter distortion product otoacoustic emissions. *Hear Res*. 1996; 96(1-2): 71-82.
11. Davis B, Qui W, Hamernik RP. Sensitivity of distortion product otoacoustic emissions in Noise-exposed chinchillas. *J Am Acad Audiol* 2005; 16: 69-78.
12. Bohne B, Clark WW. Growth of hearing loss and cochlear lesion with increasing duration of noise exposure. (w) New perspectives on noise-induced hearing loss. Hamernik RP, Henderson D, Salvi RJ (red.). New York: Raven Press; 1982: 283-302.
13. Sliwiska-Kowalska M. The role of evoked and distortion-product otoacoustic emissions in diagnosis of occupational noise-induced hearing loss. *J Audiol Med* 1998; 7: 29-45.
14. Liberman MC, Gao JG, He DDZ, Wu XD, Jia SP, Zuo J. Prestin is required for electromotility of the outer hair cell and for the cochlear amplifier. *Nature* 2002; 419: 300-4.
15. Strouse AL, Ochs MT, Hall JW 3rd. Evidence against the influence of aging on distortion-product otoacoustic emissions. *J Am Acad Audiol* 1996; 7: 339-45.
16. Strickland E, Burns M, Tubis A, Jones K. Long term stability and familial aspects of spontaneous otoacoustic emissions (SOAEs). *J Acoust Soc Am* 1984; 75(S1): S82-S82.
17. Burns EM, Arehart KH, Campbell SL. Prevalence of spontaneous otoacoustic emissions in neonates. *J Acoust Soc Am* 1992; 91(3): 1571-5.
18. Wilson JP, Sutton GJ. Acoustic correlates of tonal tinnitus. *Ciba Found Symp* 1981; 85: 82-107.

19. Burns EM, Campbell SL, Arehart KH. Longitudinal measurements of spontaneous otoacoustic emissions in infants. *J Acoust Soc Am* 1994; 95: 385-94.
20. Wit HP, van Dijk P. Are human spontaneous otoacoustic emissions generated by a chain of coupled nonlinear oscillators?. *J Acoust Soc Am* 2012; 132(2): 918-26.
21. Shera CA. Mammalian spontaneous otoacoustic emissions are amplitude-stabilized cochlear standing waves. *J Acoust Soc Am* 2003; 114(1): 244-62.
22. Braun M. High-multiple spontaneous otoacoustic emissions confirm theory of local tuned oscillators. *SpringerPlus* 2013; 2(1): 135.
23. Talmadge CL, Tubis A, Long GR, Tong C. Modeling the combined effects of basilar membrane nonlinearity and roughness of stimulus frequency otoacoustic emission fine structure. *J Acoust Soc Am* 2000; 108(6): 2911-32.
24. Bonfils P. Spontaneous otoacoustic emissions: clinical interest. *Laryngoscope* 1989; 99(7 Pt 1): 752-6.
25. Morlet T, Collet L, Duclaux R, Lapillonne A, Salle B, Putet G i wsp. Spontaneous and evoked otoacoustic emissions in pre-term and full-term neonates: is there a clinical application? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995; 33(3): 207-11.
26. Kok MR, Van Zanten GA, Brocaar MP. Aspects of spontaneous otoacoustic emissions in healthy newborns. *Hear Res* 1993; 69 (1-2): 115-23.
27. Bilger RC, Matthies ML, Hammel DR, Demorest ME. Genetic implications of gender differences in the prevalence of spontaneous otoacoustic emissions. *J Speech Hear Res* 1990; 33(3): 418-32.
28. Kuroda T. Clinical investigation on spontaneous otoacoustic emission (SOAE) in 447 ears. *Auris Nasus Larynx* 2007; 34(1): 29-38.
29. Lamprecht-Dinnesen A, Pohl M, Hartmann S, Heinecke A, Ahrens S, Müller E i wsp. Effects of age, gender and ear side on SOAE parameters in infancy and childhood. *Audiol Neurootol* 1998; 3: 386-401.
30. Moulin A, Collet L, Delli D, Morgon A. Spontaneous otoacoustic emissions and sensori-neural hearing loss. *Acta Otolaryngol* 1991; 111: 835-41.
31. Briennesse P, Maertzdorf W, Lucien A, Johannes M, Carlos B. Longterm and short-term variations in amplitude and frequency of spontaneous otoacoustic emissions in pre-term infants. *Audiology* 1998; 37(5): 278-84.
32. Strickland EA, Burns EM, Tubis A. Incidence of spontaneous otoacoustic emissions in children and infants. *J Acoust Soc Am* 1985; 78(3): 931-5.
33. Kuroda T, Fukuda S, Chida E, Kashiwamura M, Matsumura M, Ohwatari R i wsp. Effects of spontaneous otoacoustic emissions on distortion product otoacoustic emission. *Auris Nasus Larynx*. 2001; 28(Suppl): S33-8.
34. Jędrzejczak WW, Kwaskiewicz K, Blinowska KJ, Kochanek K, Skarzynski H. Use of the matching pursuit algorithm with a dictionary of asymmetric waveforms in the analysis of transient evoked otoacoustic emissions. *J Acoust Soc Am* 2009; 126(6):3137-46.
35. Kulawiec JT, Orlando MS. The contribution of spontaneous otoacoustic emissions to the click evoked otoacoustic emissions. *Ear Hear* 1995; 16(5): 515-20.
36. Osterhammel PA, Rasmussen AN, Olsen S, Nielsen LH. The influence of spontaneous otoacoustic emissions on the amplitude of transient-evoked emissions. *Scand Audiol* 1996; 25(3): 187-92.
37. Schmuziger N, Probst R, Smurzynski J. Otoacoustic emissions and extended high-frequency hearing sensitivity in young adults. *Int J Audiol* 2005; 44(1): 24-30.
38. Probst R, Lonsbury-Martin BL, Martin GK. A review of otoacoustic emissions. *J Acoust Soc Am* 1991; 89(5): 2027-67.
39. Hoth S, Polzer M, Neumann K, Plinkert P. TEOAE amplitude growth, detectability, and response threshold in linear and nonlinear mode and in different time windows. *Int J Audiol* 2007; 46(8): 407-18.
40. Jędrzejczak WW, Hatzopoulos S, Sliwa L, Pilka E, Kochanek K, Skarzynski H. Otoacoustic emissions in neonates measured with different acquisition protocols. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012; 76(3): 382-7.
41. Jędrzejczak WW, Hatzopoulos S, Martini A, Blinowska KJ. Otoacoustic emissions latency difference between full-term and preterm neonates. *Hear Res* 2007; 231(1-2): 54-62.
42. Prieve BA, Gorga MP, Schmidt A, Neely S, Peters J, Schultes L i wsp. Analysis of transient-evoked otoacoustic emissions in normal-hearing and hearing-impaired ears. *J Acoust Soc Am* 1993; 93(6): 3308-19.
43. Harrison WA, Norton SJ. Characteristics of transient evoked otoacoustic emissions in normal-hearing and hearing-impaired children. *Ear Hear* 1999; 20(1): 75-86.
44. Bonfils P, Bertrand Y, Uziel A. Evoked otoacoustic emissions: normative data and presbycusis. *Audiology* 1988; 27(1): 27-35.
45. Bonfils P, Avan P, Francois M, Marie P, Trotoux J, Narcy P. Clinical significance of otoacoustic emissions: a perspective. *Ear Hear* 1990; 11(2): 155-8.
46. Collet L, Veuillet E, Chanal JM, Morgon A. Evoked otoacoustic emissions: correlates between spectrum analysis and audiogram. *Audiology* 1991; 30(3): 164-72.
47. Kemp DT, Bray P, Alexander L, Brown AM. Acoustic emission cochleography--practical aspects. *Scand Audiol Suppl*. 1986;25:71-95.
48. Probst R, Lonsbury-Martin BL, Martin GK, Coats AC. Otoacoustic emissions in ears with hearing loss. *Am J Otolaryngol* 1987; 8(2): 73-81.
49. Robinette MS. Clinical observations with evoked otoacoustic emissions at Mayo Clinic. *J Am Acad Audiol* 2003; 14(4): 213-24.
50. Johnsen NJ, Parbo J, Elberling C. Evoked acoustic emissions from the human ear. VI. Findings in cochlear hearing impairment. *Scand Audiol* 1993; 22(2): 87-95.
51. Moulin A, Collet L, Veuillet E, Morgon A. Interrelations between transiently evoked otoacoustic emissions, spontaneous otoacoustic emissions and acoustic distortion products in normally hearing subjects. *Hear Res* 1993; 65(1-2): 216-33.
52. Bonfils P, Avan P. Distortion-product otoacoustic emissions. Values for clinical use. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118(10): 1069-76.
53. Gorga MP, Neely ST, Bergman B, Beauchaine KL, Kaminski JR, Peters J i wsp. Otoacoustic emissions from normal-hearing and hearing-impaired subjects: distortion product responses. *J Acoust Soc Am* 1993; 93(4 Pt 1): 2050-60.
54. Smurzynski J, Leonard G, Kim O, Lafreniere DC, Jung MD. Distortion Product Otoacoustic Emissions in Normal and Impaired Adult Ears. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116(11): 1309-16.

55. Harris FP. Distortion-product otoacoustic emissions in humans with high frequency sensorineural hearing loss. *J Speech Hear Res* 1990; 33(3): 594-600.
56. Probst R, Hauser R. Distortion product otoacoustic emissions in normal and hearing-impaired ears. *Am J Otolaryngol* 1990; 11(4): 236-43.
57. Yu DZ, Ding DL, Yin SK, Salvi RJ. Correlation between reduction of distortion product otoacoustic emission and percentage of outer hair cell missing in chinchillas. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2009; 44(2): 145-9.
58. Gorga MP, Stover L, Neely ST, Montoya D. The use of cumulative distributions to determine critical values and levels of confidence for clinical distortion product otoacoustic emission measurements. *J Acoust Soc Am* 1996; 100(2Pt1): 968-77.
59. Vinck BM, Van Cauwenberge PB, Leroy L, Corthals P. Sensitivity of transient evoked and distortion product otoacoustic emissions to the direct effects of noise on the human cochlea. *Audiology* 1999; 38(1): 44-52.
60. Attias J, Bresloff I. Noise induced temporary otoacoustic emissions shift. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1996; 7(3): 221-33.
61. Marshall L, Heller LM. Transient-evoked otoacoustic emissions as a measure of noise-induced threshold shift. *J Speech Lang Hear Res* 1998; 41(6): 1319-34.
62. Sliwiska-Kowalska M, Kotylo P, Hendler B. Comparing changes in transient-evoked otoacoustic emission and pure-tone audiometry following short exposure to industrial noise. *Noise Health* 1999; 1(2): 50-7.
63. Plinkert PK, Hemmert W, Zenner HP. Comparison of methods for early detection of noise vulnerability of the inner ear. Amplitude reduction of otoacoustic emissions are most sensitive at submaximal noise impulse exposure. *HNO* 1995; 43(2): 89-97.
64. Engdahl B. Effects of noise and exercise on distortion product otoacoustic emissions. *Hear Res* 1996; 93(1-2): 72-82.
65. Oeken J, Menz ST. Amplitude changes in distortion products of otoacoustic emissions after acute noise exposure. *Laryngorhinootologie* 1996; 75(5): 265-9.
66. Marshall L, Heller LM, Lentz B. Distortion-product emissions accompanying TTS. *Assoc Res* 1998: 150.
67. Attias J, Horowitz G, El-Hatib N, Nageris B. Detection and clinical diagnosis of noise-induced hearing loss by otoacoustic emissions. *Noise Health* 2001; 3(12): 19-31.
68. LePage EL, Murray NM, Tran K, Harrap MJ. The ear as an acoustical generator: otoacoustic emissions and their diagnostic potential. *Acoust Austr* 1993; 21: 86-90.
69. Marshall L, Lapsley Miller JA, Heller LM. Distortion-product otoacoustic emissions as a screening tool for noise-induced hearing loss. *Noise Health* 2001; 3(12): 43-60.
70. Helleman HW, Dreschler WA. Overall versus individual changes for otoacoustic emissions and audiometry in a noise-exposed cohort. *Int J Audiol*. 2012; 51(5): 362-72.
71. Balatsouras DG, Tsimpliris N, Korres S, Karapantzos I, Papadimitriou N, Danielidis V. The effect of impulse noise on distortion product otoacoustic emissions. *Int J Audiol* 2005; 44(9): 540-9.
72. Konopka W, Pawlaczyk-Luszczynska M, Sliwiska-Kowalska M, Grzanka A, Zalewski P. Effects of impulse noise on transiently evoked otoacoustic emission in soldiers. *Int J Audiol* 2005; 44: 3-7.
73. Veillet E, Martin V, Suc B, Vesson JF, Morgon A, Collet L. Otoacoustic emissions and medial olivocochlear suppression during auditory recovery from acoustic trauma in humans. *Acta Otolaryngol* 2001; 121(2): 278-83.
74. Haginomori SI, Makimoto K, Tanaka H, Araki M, Takenaka H. Spontaneous otoacoustic emissions in humans with endolymphatic hydrops. *Laryngoscope* 2001; 111(1): 96-101.
75. Clark WW, Kim DO, Zurek PM, Bohne BA. Spontaneous otoacoustic emissions in chinchilla ear canals: correlation with histopathology and suppression by external tones. *Hear Res* 1984; 16(3): 299-314.
76. Attias J, Furst M, Furman V, Reshef I, Horowitz G, Bresloff I. Noise-induced otoacoustic emission loss with or without hearing loss. *Ear Hear* 1995; 16: 612-18.
77. Lucertini M, Moleti A, Sisto R. On the detection of early cochlear damage by otoacoustic emission analysis. *J Acoust Soc Am* 2002; 111(2): 972-8.
78. Attias J, Bresloff I, Reshef I, Horowitz G, Furman V. Evaluating noise-induced hearing loss with distortion product otoacoustic emissions. *Br J Audiol* 1998; 32(1): 39-46.
79. Hall AJ, Lutman ME. Methods for early identification of noise-induced hearing loss. *Audiology* 1999; 38(5): 277-80.
80. Sisto R, Chelotti S, Moriconi L, Pellegrini S, Citroni A, Monechi V i wsp. Otoacoustic emission sensitivity to low levels of noise-induced hearing loss. *J Acoust Soc Am* 2007; 122: 387-401.
81. Lapsley Miller JA, Marshall L, Heller LM, Hughes LM. Low-level otoacoustic emissions may predict susceptibility to noise-induced hearing loss. *J Acoust Soc Am* 2006; 120(1): 280-96.
82. Helleman HW, Jansen EJ, Dreschler WA. Otoacoustic emissions in a hearing conservation program: general applicability in longitudinal monitoring and the relation to changes in pure-tone thresholds. *Int J Audiol*. 2010; 49(6): 410-9.
83. Job A, Raynal M, Kossowski M, Studler M, Ghernaoui C, Baffioni-Venturi A i wsp. Otoacoustic detection of risk of early hearing loss in ears with normal audiograms: A 3-year follow-up study. *Hear Res* 2009; 251(1-2): 10-16.
84. Seixas SN, Kujawa NS, Norton SG, Sheppard L, Neitzel R, Slee A. Predictors of hearing threshold levels and distortion product. *Occup Environ Med* 2004; 61(11): 899-907.
85. Seixas NS, Neitzel R, Stover B, Sheppard L, Feeney P, Mills D, Kujawa S. 10-Year prospective study of noise exposure and hearing damage among construction workers. *Occup Environ Med*. 2012 Sep;69(9):643-50.
86. Marshall L, Lapsley-Miller JA, Heller LM, Wolgemuth KS, Hughes LM, Smith SD, Kopke RD. Detecting incipient inner-ear damage from impulsive noise with otoacoustic emissions. *J Acoust Soc Am* 2009; 125(2): 995-1013.
87. Meinke DK, Clavier OH, Norris J, Kline-Schoder R, Allen L, Buckley JC. Distortion product otoacoustic emission level maps from normal and noise-damaged cochleae. *Noise Health*. 2013; 15(66): 315-25.