AUTOREFERAT

Dr n. med. Maciej Wróbel

Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej

Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Poznań 2014

Spis treści

1. Dane wnioskodawcy 3

2. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe z podaniem miejsca i roku ich uzyskania wraz z tytułem rozprawy doktorskiej 3

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.....4

4. Dorobek naukowy 7

5. Cykl prac stanowiący szczególne osiągnięcie naukowe.....9

6. Omówienie cyklu prac stanowiącego szczególne osiągnięcie naukowe 11

7. Piśmiennictwo 21

1) **Dane wnioskodawcy**

Maciej Wróbel

e-mail: wrobmac@ump.edu.pl

2) **Posiadane dyplomy i stopnie naukowe z podaniem miejsca i roku ich uzyskania wraz z tytułem rozprawy doktorskiej**

- Tytuł **lekarza**
  (Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, rok 1992)

- Tytuł **doktora nauk medycznych**
  (Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, rok 2004)
  Tytuł rozprawy doktorskiej:
  " Analiza typowych mutacji genowych odpowiedzialnych za głuchotę izolowaną w Polsce"

  Promotor:
  - **Prof. dr hab. Zygmunt Szmeja**
    (Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu)

3) Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

- Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 1999-2003 na stanowisku doktoranta

Poza działalnością medyczną i rozpoczęciem szkolenia w zakresie otolaryngologii moja praca naukowa zaczęła się rozszerzać o zagadnienia biologii molekularnej, a w szczególności genetycznie uwarunkowane zaburzenia słuchu. Dzięki prowadzonej współpracy Kliniki Otolaryngologii i Instytutu Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu aspekt kliniczny uszkodzenia słuchu poszerzałem o jego diagnostykę molekularną.
W tym czasie samodzielnie opracowywałem pobrany od pacjentów materiał, prowadziłem izolacje i analizy z wykorzystaniem dostępnych narzędzi z zakresu diagnostyki molekularnej (techniki w oparciu o reakcje łańcuchowe - PCR, identyfikację mutacji z wykorzystaniem metod analizy konformacji (SSCP), analizy fragmentów restrykcyjnych (RFLP) oraz metod sekwencjonowania). W przygotowaniu i uzupełnieniu moich umiejętności i narzędzi diagnostyki molekularnej pomocny był zespół Instytutu Genetyki Człowieka PAN, w szczególności zespół mutagenezy oraz udział w XII Szkole Letniej "Geny Ludzi, Zwierząt i Roślin" prowadzonej przez profesora Ryszarda Słomskiego

- Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, od 2004 do 2012 na stanowisku asystenta, a od grudnia 2012 na stanowisku adiunkta

W tym czasie moja działalność badawcza została poszerzona o badania nad czynnikami zewnętrznymi w etiologii uszkodzeń słuchu, a w szczególności toksycznym wpływem antybiotyków aminoglikozydowych na narząd słuchu; rozpocząłem cykl badań eksperymentalnych związanych z głuchotą, a po objęciu stanowiska zastępcy koordynatora medycznego Programu Powszechnych Przesiewowych Badań Słuchu u Noworodków zająłem się analizą epidemiologiczną niedosłuchów oraz analizą czynników

ryzyka bezpośrednio z tym związanych. W aspekcie chirurgicznym poszerzałem swoją wiedzę i umiejętności szkoląc się na kurach zagranicznych w tym na uniwersytecie w Hanoverze w Niemczech i w Houes Ear Institute w Los Angeles w USA. W kolejnych latach prowadziłam kursy i szkolenia w zakresie chirurgii usznej obejmujące podstawowe techniki jak i tematy implantów słuchowych (BAHA). W tym okresie rozpocząłem także projekt wykorzystania modelu zwierzęcego w badaniach nad toksycznością antybiotyków z grupy aminoglikozydków.

Podejmowałem także pracę za granicą:

- Klinika Otolaryngologii Uniwersytetu w Tybindze oraz Instytut Antroplogii i Genetyki Człowieka, Niemcy (Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Eberhardt Karls Universität Tübingen), rok 2001, pobyt 2 miesiące

  W trakcie pobytu finansowanego poprzez stypendium fundacji Deutscher Akademischer Austauschdienst Scholarship (DAAD) przeprowadziłem część badań, które weszły w skład mojej rozprawy doktorskiej. W pracy laboratoryjnej poszerzałem swój warsztat umiejętności. Wyniki badań uzyskane z prowadzonych badń zostały opublikowane w renomowanym czasopiśmie Human Mutations z Impact Factor 6,894 (Kupka,.. Wróbel... et.al 2002) będąc istotnym źródłem informacji nt. genetycznego podłoża uszkodzeń słuchu, w tym głównie dystrybucji mutacji w mitochondrialnym genie 12SrRNA związanym ze zwiększoną wrażliwością na działanie antybiotyków aminoglikozydowych.

- Klinika Otolaryngologii Uniwersytetu w Tybindze (Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Eberhardt Karls Universität Tübingen), lata 2002-2003, pobyt 6 miesiący

W trakcie kolejnego pobytu zagranicznego, któreg finansowanie zapewniło Stypendium Komisji Europejskiej Marie Curie Fellowship Training Site „HEAR" kontynuowałem badania

nad genetycznie uwarunkowanymi niedosłuchami oraz uszkodzeniem słuchu po antybiotykach aminoglikozydowych.

Wybór goszczącej kliniki był świadomy i celowy, gdyż Klinika Otolaryngologii w Tybindze jest jedną z najbardziej renomowanych placówek zajmujących się biologią ucha wewnętrznego w Europie. W tym czasie miałem możliwość pracy na najnowocześniejszych urządzeniach do sekwencjonowania DNA, dzięki czemu udało się zidentyfikować szereg mutacji w obrębie badanych genów typowych dla populacji polskiej. Natomiast możliwość uczestniczenia w projektach prowadzonych przez Klinikę w Tybindze, także prowadzonych z wykorzystaniem modeli zwierzęcych zaowocowało rozpoczęciem podobnych projektów w kraju. Zdobyte umiejętności oraz szeroka perspektywa łączenia badań podstawowych i eksperymentalnych z działalnością kliniczną ukierunkowały moje dalsze zainteresowania

4) Dorobek naukowy

Jestem autorem 38 prac naukowych w skład których wchodzi:

- 26 prac oryginalnych, z łącznym IF 17,531
    - tematyka obejmująca zagadnienia genetyki zaburzeń słuchu,
        - z najwyższym IF 6,894; Kupka, ..**Wróbel**..., Hum. Mutat. 2002
    - tematyka związana z chirurgicznymi aspektami leczenia uszkodzeń słuchu
        - z najwyższym IF 2,014; **Wróbel** M, ... Otol Neurotol. 2013
    - tematyka poświęcona badaniom przesiewowym słuchu
        - z IF 1,17; Szyfter, **Wróbel**, ...Int J Ped Otolar, 2008
- 7 prac przeglądowych
    - 2 prace o tematyce genetyki i biologii molekularnej zaburzeń słuchu
    - 2 prace poświęcone badaniom przesiewowym słuchu u noworodków
    - 2 prace związane z chirurgicznymi aspektami leczenia uszkodzeń słuchu
- 1 rozdział podręcznika.
    - Tematyka rozdziału to nowotwory podstawy czaszki zawarta w podręczniku poświęconym nowotworom głowy i szyi
- 1 list do redakcji w czasopiśmie z IF 5,738;
    - Szyfter, **Wróbel**, et al., Epidemiology. 2013
        - Podsumowanie i prezentacja wyników Programu Powszechnych Przesiewowych Badań Słuchu u Noworodków opublikowana w renomowanym czasopiśmie poświęconym epidemiologii
- 1 praca będąca polskojęzycznym streszczeniem rozprawy doktorskiej
- 1 poszerzone streszczenie w czasopiśmie zagranicznym z IF 2,318
    - Szyfter, **Wróbel**, et al. Audiol Neurotol, 2013,
- 1 opis przypadku

Dane bibliometryczne (z dnia 15.05.2014)

- sumaryczny Impact Factor: 17,531

  (według IF czasopisma w roku ukazania się publikacji)
- indeks H: 4
- liczba cytowań według bazy Web of Science: 103
- łączny Impact Factor cyklu prac stanowiących szczególne osiągnięcie naukowe: 8,498 (według IF czasopisma w roku ukazania się publikacji).

Jestem także autorem 115 doniesień zjazdowych ogółem z tego 64 wygłoszonych prezentacji ustnych oraz 6 doniesień zjazdowych plakatowych prezentowanych na kongresach polskich i międzynarodowych.

Szczegółowa charakterystyka wszystkich osiągnięć naukowych zawarta jest w dokumencie „Osiągnięcia dydaktyczne oraz naukowo badawcze".

5) Cykl prac stanowiących szczególne osiągnięcie naukowe (w/g artykułu 16.2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki; Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.) zebranych pod zbiorczym tytułem:

„ Zastosowanie narzędzi wczesnej diagnostyki i interwencji u osób z uszkodzonym narządem słuchu – czyli zdążyć przed ciszą"

Łączna punktacja osiągnięcia naukowego:

IF 8,498; MNiSzW 124,000

1. **Wróbel MJ**, Greczka G, Szyfter W. The risk factor profile of children covered by the Polish universal neonatal hearing screening program and its impact on hearing loss incidence. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2014 Feb;78(2):209-13. **(MNiSzW 25.000; IF 1.350)**
   Mój wkład w powstanie pracy polegał na przygotowaniu koncepcji pracy, interpretacji danych, przygotowaniu manuskryptu. Mój wkład w powstanie pracy szacuję na 65%.

2. Rydzanicz M, **Wróbel M**, Cywińska K, Froehlich D, Gawecki W, Szyfter W, Szyfter K. Screening of the general Polish population for deafness-associated mutations in mitochondrial 12S rRNA and tRNA Ser(UCN) genes. Genet Test Mol Biomarkers. 2009 Apr;13(2):167-72. **(MNiSzW 20.000; IF 1.170)**
   Mój wkład w powstanie pracy polegał na przygotowaniu grupy pacjentów, analizie i interpretacji danych klinicznych , korekcie manuskryptu. Mój wkład w powstanie pracy szacuję na 20%.

3. Szaumkessel M, Brauze D, Rydzanicz M, Karlik M, Szyfter K, Szyfter W, **Wróbel M***. Simple technique for RNA purification from mouse inner ear hair cells. Mol Biol Rep. 2012 Jun;39(6):6467-9. **(MNiSzW 15.000; IF 2,506)**
   ***Autor senioranly**
   Mój wkład w powstanie pracy polegał na nadzorowaniu projektu, pobieraniu materiału, opiece nad magistrantem prowadzącym analizy, korekcie manuskryptu. Mój wkład w powstanie pracy szacuję na 35%.

4. **Wróbel M,** Magierska-Krzysztoń M, Szyfter K, Mietkiewska D, Szyfter W, Rydzanicz M, Szyfter K, Karlik M. Comparison of rehabilitation results in deaf patients with and without genetically related hearing loss. Cochlear Implants Int. 2008 Sep;9(3):132-42. **(MNiSzW 2.000)**
   Mój wkład w powstanie pracy polegał na przygotowaniu koncepcji pracy, analizie i interpretacji danych, przygotowaniu manuskryptu. Mój wkład w powstanie pracy szacuję na 65%.

5. Szyfter W, Borucki L, Dobosz P, Domka W, Drela M, Gawęcki W, Gibasiewicz R, Grajewski G, Horbacz-Jary G, Iciek WM, Jankowski A, Jurkiewicz D, Kibiłda B, Kida M, Komar D,

Kuśmierczyk J, Maron K, Matuszczyk T, Mierzwa T, Mierzwiński J, Olszewska E, Przytuła-Kandzia K, Pyd M, Stankiewicz C, Stieler M, Slaska-Kaspera A, **Wróbel M**, Zadrożniak M. Analiza epidemiologiczna i demograficzna wskazań do implantacji systemu Baha® w Polsce – badanie wieloośrodkowe [Epidemiological and demographic analysis of indications for Baha® surgery in Poland--multicenter study]. Otolaryngol Pol. 2012 Jul-Aug;66(4):285-90. Epub 2012 May 11. Polish. PubMed PMID: 22890534. **(MNiSzW 7.000)**
*** Autorzy alfabetycznie, równo przyczynili się do powstania pracy**
Mój wkład w powstanie pracy polegał na kwalifikacji pacjentów, przeprowadzeniu zabiegów, zbieraniu danych, analizie i interpretacji zebranych danych, przygotowaniu tabel oraz przygotowaniu całego manuskryptu. Mój wkład w powstanie pracy szacuję na 20%.

6. **Wróbel M**, Popko M, Szyfter W. Presurgical evaluation of retroauricular subcutaneous tissue thickness in BAHA surgery. Otol Neurotol. 2012, Apr;33(3):421-4. **(MNiSzW 30.000 IF 2.014)**
Mój wkład w powstanie pracy polegał na opracowaniu koncepcji i schematu badania, interpretacji wyników, przygotowaniu manuskryptu. Mój wkład w powstanie pracy szacuję na 70%.

7. Szyfter W, **Wróbel M**, Karlik M, Borucki L, Stieler M, Gibasiewicz R, Gawęcki W, Sekula A. Observations on hearing preservation in patients with hybrid-L electrode implanted at Poznan University of Medical Sciences in Poland. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013 Sep;270(10):2637-40. **(MNiSzW 25.000; IF 1,458)**
Mój wkład w powstanie pracy polegał na udziale w zabiegach operacyjnych , analizie zebranych danych, korekcie tabel, napisaniu manuskryptu. Mój wkład w powstanie pracy szacuję na 20%.

6) Omówienie prac stanowiących szczególne osiągnięcie naukowe

„Zastosowanie narzędzi wczesnej diagnostyki i interwencji u osób z uszkodzonym narządem słuchu – czyli zdążyć przed ciszą"

Przewidywanie przyszłości jest marzeniem większość z nas. Daje szansę na podjęcie odpowiedniej decyzji, przygotowanie się na nadchodzące wydarzenia oraz oszacowanie potencjalnych korzyści lub strat. Tak też jest w przypadkach uszkodzenia słuchu, który jako nieunikniony, ciężki deficyt narządów zmysłu był – jest – i będzie dotyczył części z nas. Kogo ? - tego nie jesteśmy w stanie przewidzieć, ale statystyki są nieubłagane i pokazują, że w wieku powyżej 80lat, co drugi człowiek ma problem ze słyszeniem. Przyglądając się literaturze znajdujemy wiele przykładów przedstawiających skutki uszkodzenia lub upośledzenia słuchu (1). Dla dorosłych to ograniczenie w komunikacji, prowadzące do alienacji z życia społecznego, frustracji wynikającej z nierozumienia (- niesłyszenia) otoczenia oraz stresu. Pogorszenie lub utrata słuchu to także wymiar ekonomiczny. Wiele zawodów wymaga idealnego słuchu np. muzycy, kierowcy, maszyniści, a jego pogorszenie jest praktycznie związane z brakiem możliwości pracy w zawodzie.

Dużo większym problemem związanym z uszkodzeniem słuchu jest jego związek z ogólnym rozwojem psychofizycznym dzieci (2,3). Prawidłowy słuch odpowiedzialny jest za kształtowanie głosu i mowy oraz opanowanie odpowiednich form językowych. Warunkuje także odpowiednią stymulację ośrodkowego układu nerwowego, wykształcenie mowy wewnętrznej co jest podstawą abstrahowania i myślenia. Dowodem takiego stanu rzeczy są statystyki, które pokazują, że 18-35% dzieci z - tylko lub aż - jednostronną głuchotą nie zdaje do następnej klasy przynajmniej jeden raz a odsetek studentów, którzy nie kończą studiów to 44% niesłyszących vs 19% populacji ogólnej(4).

Badania w podstawowej diagnostyce niedosłuchów pozwalają na precyzyjne określenie typu i stopnia uszkodzenia słuchu. Potwierdzenie uszkodzenia słuchu w oparciu o testy obiektywne jest możliwe już u kilkumiesięcznych dzieci, ale nadal jest to sytuacja, która odnosi się do zaistniałego już faktu, tj. problemu z percepcją dźwięków. Truizmem jest twierdzenie, że profilaktyka jest najskuteczniejszą formą terapii. W przypadku uszkodzenia słuchu (i jego skutków) jest to szczególnie istotne. Z tego względu ważne jest dążenie do opracowywania sposobów ochrony i higieny słuchu, szerzenia informacji o przyczynach uszkodzenia oraz wdrażania testów, których celem byłoby przewidzenie lub wytypowanie osób, u których taki deficyt się pojawi. Innymi słowy chodzi o istotne ograniczenie ryzyka utraty słuchu, co jak wiemy, w praktyce nie jest całkowicie możliwe. W tej sytuacji naturalnym krokiem jest maksymalnie szybkie wdrożenie odpowiedniej i skutecznej terapii, zapewniającej komfort oraz poprawę jakości życia dla takich osób. Wśród długiej listy przyczyn prowadzących do uszkodzenia słuchu, można wyróżnić dwa główne czynniki, tworzące trzy grupy etiologii, między którymi nie można postawić wyraźniej granicy.

Szacuje się, że 1/3 ogólnych przyczyn prowadzących do głuchoty to czynniki środowiskowe. U dzieci jest to wynikiem oddziaływania czynników nie genetycznych, takich jak: infekcje, stosowanie leków ototoksycznych, etc. (5), u dorosłych z kolei, to urazy, przewlekłe narażenie na hałas, infekcje czy leki. Kolejna 1/3 czynników sprawczych to uwarunkowania genetyczne a pozostałe 1/3 przypadków to

połączenie wpływu środowiska i predyspozycji osobniczej, czyli de facto przypadki o nie zidentyfikowanej etiologii (6,7) . Należy podkreślić, że nie istnieją uszkodzenia słuchu spowodowane tylko czynnikami genetycznymi lub środowiskowymi. W każdym przypadku istnieją elementy, które w określony sposób wpływają na ujawnienie wady. Dlatego mówiąc o 1/3 czynników genetycznych, należy podkreślić, że chodzi o znaczną przewagę czynnika genetycznego i podobnie w odniesieniu do środowiska (1/3 przypadków spowodowana czynnikami środowiskowymi, to znaczy w przewadze czynniki środowiskowe).

Moje zainteresowania naukowe od początku związane były z łączeniem badań podstawowych z praktyką kliniczną. Praktyczne zastosowanie lub transkrypcja uzyskiwanych wyników na działanie medyczne, wprowadzanie korzyści dla pacjentów stanowiły główny trzon moich działań.

Cykl przedstawionych przeze mnie prac pod zbiorczym tytułem ***„ Zastosowanie narzędzi wczesnej diagnostyki i interwencji u osób z uszkodzonym narządem słuchu – czyli zdążyć przed ciszą"*** wpisuje się w nurt zagadnień związanych z wczesną diagnostyką i prewencją oraz interwencją w przypadkach potwierdzonego zaburzenia słuchu. Temat i poruszone zagadnienia posiadają walor praktyczny i poznawczy, a ich realizacja jest wynikiem współpracy ośrodków polskich i zagranicznych.

W pracy pt. ***Risk factor profile of children covered by the Polish universal neonatal hearing screening program and its impact on hearing loss incidence*** (osiągnięcie - poz. 1) przedstawiam wyniki analiz rejestrowanych czynników ryzyka w Programie Powszechnych Przesiewowych Badań Słuchu u Noworodków (PPPBSuN). W chwili obecnej jest to największy program prozdrowotny w Polsce, który swoim zasięgiem obejmuje każde nowo narodzone dziecko. Działalność Programu wspierana jest przez Fundację Wielka Orkiestra Świątecznej Pomocy, ale realizowana przez wszystkie ośrodki neonatologiczne oraz wybraną grupę ośrodków audiologiczno-laryngologicznych, pozwala na precyzyjne analizowanie epidemiologii i etiologii uszkodzeń słuchu u noworodków. Wszystkie dzieci badane są tuż po urodzeniu. Równolegle, identyfikowane i rejestrowane są czynniki ryzyka, których polska lista została opracowana w oparciu o wytyczne organizacji Joint Committee on Infant Hearing z 2000 roku (8), które mogą negatywnie oddziaływać na dziecko, doprowadzając do pojawienia się niedosłuchu w kolejnych miesiącach życia. Rejestracja wspomnianych czynników podczas skryningu warunkuje konieczność kolejnych konsultacji i kontroli słuchu co najmniej do 3 roku życia, nawet jeżeli w badaniach przesiewowych rejestrowany był prawidłowy zapis otoemisji akustycznej W przedstawianej pracy przeanalizowano liczbę oraz układ czynników ryzyka u dzieci objętych Programem, wykazano korelację występowania określonych czynników z występowaniem uszkodzenia słuchu.

Wyniki pokazały, że najczęściej rejestrowano tylko pojedynczy czynnik ryzyka (aż w 71%), wśród których dominowała grupa leków ototoksycznych z aminglikozydami (AG) na czele (32%). W grupie pozostałych - najczęstszych elementów były obciążenie rodzinne (15,3%) oraz obecność infekcji z grupy TORCH (10,6%) (toksoplazmoza, różyczka, cytomegalia, opryszczka i inne – np. kiła, ospa wietrzna). Opisane elementy należą do grupy czynników rejestrowanych w bazie Programu jako pytanie otwarte, na które nie ma precyzyjnie zdefiniowanej odpowiedzi. To z kolei rodzi ryzyko nadinterpretacji i generowania dużej grupy dzieci wymagającej stałej opieki. Pozostałe czynniki ryzyka (29%) grupowały się w konfiguracje po 2-3 i więcej czynników ryzyka, przy średniej liczbie 3. Istotną uzyskaną informacją jest udział antybiotyków aminoglikozydowych w każdej z występujących

konfiguracji, czyniąc tym samym czynnik ryzyka określany w rejestrze jako „leki ototoksyczne" najczęściej zaznaczanym elementem.

Leki z grupy aminoglikozdów znane są już od dawna, a ich popularność nie maleje. Wpływa mają na to m.in. niska cena, wzrastająca liczba szczepów opornych na inne leki i wysoka skuteczność AG mimo ich znanej toksyczności (oto- i neurotoksyczność). Ich działanie polega na blokowaniu transkrypcji na poziomie rybosomu komórki bakteryjnej (podjednostki 30S) doprowadzając do zahamowania syntezy białek oraz uszkodzenia błony komórkowej. Posiadają one szerokie działanie przeciw bakteriom Gram-ujemnych m.in. *Escherichia ssp., Klebsiella ssp, Enterobacter spp, Proteus ssp, Pseudomonas spp* . Z tego względu stosowane są w programach i schematach leczenia dzieci przebywających na oddziałach intensywnej terapii i oddziałach neonatologicznych, u dorosłych stosowane są w zakażeniach opornych na inne leki i leczeniu powikłań (przy infekcjach HIV także). W odniesieniu do powikłań, większość badań klinicznych szacuje efekt ototoksyczny (tj. trwałego uszkodzenia komórek rzęsatych ucha wewnętrznego, doprowadzającego do trwałego uszkodzenia słuchu) na 10-15% w zakresie od 5-25% przypadków (9) (10), chociaż wartości ok. 1:10 000 także są publikowane (11)(12).

W przytoczonej pracy, analiza częstości występowania uszkodzeń słuchu w przypadku występowania czynników ryzyka wykazała, że uszkodzenie słuchu najczęściej diagnozowane było w grupie dzieci z wadami w zakresie twarzoczaszki (31,9%) oraz po zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych (7,2%). Niemniej jednak, wymienione czynniki ryzyka występowały wyraźnie rzadziej (odpowiednio 2,4% oraz 0,1%) w porównaniu do leków ototoksycznych oraz rodzinnego obciążenia uszkodzeniem słuchu, dla których wyliczona częstość występowania uszkodzenia słuchu wynosiła odpowiednio 2,4 oraz 6%. Dla oszacowania prawdopodobieństwa wykrycia uszkodzenia słuchu przy określonych czynnikach ryzyka wykorzystano narzędzia statystyczne m.in. iloraz szans, ang. *odds ratio*. Definiuje się go jako stosunek szansy wystąpienia niedosłuchu u dziecka z danym czynnikiem do szansy wystąpienia niedosłuchu u dziecka bez danego czynnika (w porównywanych grupach dzieci z pewnym czynnikiem oraz dzieci bez tego czynnika). Iloraz szans równy jedynce mówi nam o tym, że ryzyko wystąpienia zdarzenia w obu grupach jest jednakowe. Iloraz szans powyżej jedynki informuje nas o większej szansie wystąpienia niedosłuchu u dzieci z danym czynnikiem niż wystąpienia niedosłuchu u dziecka bez tego czynnika. Natomiast, w przypadku ilorazu szans mniejszego od jedynki szansa wystąpienia niedosłuchu u dzieci z czynnikiem ryzyka jest mniejsza niż szansa wystąpienia niedosłuchu u dzieci bez czynnika. W aktualnej analizie iloraz szans (OR) wskazał, że najistotniejszym czynnikiem ryzyka powiązanym z uszkodzeniem słuchu jest obecność wady wrodzonej twarzoczaszki (OR= 10,1). Nie bez znaczenia są także inne czynniki takie jak zespoły wad wrodzonych lub poród przedwczesny, dla których iloraz szans wynosił odpowiednio 4 ora 2, wskazując na istotny związek z występowaniem uszkodzenia słuchu. Wśród tych kalkulacji okazało się, że najczęstszy z zaznaczanych czynników ryzyka tj. leki ototoksyczne ma współczynnik OR poniżej 1. Taki wynik może być interpretowany jako zmniejszenie szansy na współistnienie uszkodzenia słuchy u osoby, u której zaznaczony był ten konkretny czynnik ryzyka. Innymi słowy, ocena współczynnika ryzyka wskazuje, że - opierając się na danych z bazy Programu - leki z grupy aminoglikowydów mogą mieć działanie ochronno-prewencyjne (*sic*). Oczywiście nie jest to możliwe, a otrzymany wynik był i jest impulsem do dalszych prac wiązanych z aminoglikozydami i ich ototoksycznością.

Połączenie informacji o aminoglikozydach rejestrowanych jako czynniki ryzyka z wynikami słuchowymi oraz wcześniejszych doświadczeń nt. genetycznych uwarunkowań zwiększonej wrażliwości na aminoglikozydy pozwoliło na wprowadzenie zmian w wytycznych dotyczących rejestracji takich czynników ryzyka dla całego Programu Powszechnych Przesiewowych Badań Słuchu u Noworodków. Podsumowując, w swoich założeniach praca analityczna uzyskała pełne przełożenie na codzienną praktykę kliniczną. Jest ona także częścią prac, prezentujących ten największy program prozdrowotny w Polsce (13-15).

Kontynuacją tematu są zagadnienia osobniczych uwarunkowań i predyspozycji do zwiększonej wrażliwości na toksyczny wpływ aminoglikowyzków (AG). Wśród czynników powodujących wzrost toksyczności AG są m.in. przekroczenie dawek terapeutycznych, przekroczone granice wieku, niewydolność nerek bądź nieodpowiedni schemat podawania. Mimo zachowania wszystkich środków ostrożności istnieją jednak sytuacje, kiedy dawka terapeutyczna leku doprowadza do uszkodzenia. Toksyczność aminoglikozydków związana jest bezpośrednio z mitochondriami komórkowymi, w których dochodzi do powstawania energii niezbędnej do funkcjonowania komórki, ale i uwalniania wolnych rodników, stanowiących główny element uszkadzający komórki. Zdolność do eliminowania („wymiatania") wolnych rodników i odpowiednia regulacja syntezy ATP jest powiązana z predyspozycją genetyczną. W zakresie tego tematu, Usami i wsp. (16) wykazują, że nawet 33% pacjentów z upośledzeniem słuchu po AG jest nosicielem mutacji A155G w mitochondrialnym genie *12SrRNA*(17) (18), genie, który koduje podjednostkę 12S rybosomu zlokalizowanego w obrębie mitochondrium, którego konfiguracja przestrzenna z opisaną mutacją przypomina podjednostkę 30S rybosomu bakteryjnego – powodując blokadę jego działania analogicznie do działania przeciwbakteryjnego. Mimo, że badania były przeprowadzone w wielu krajach, nigdzie nie uzyskano potwierdzenia tak wysokich wartości. W grupie o wyższej częstotliwości występowania mutacji A1555G w genie *12SrRNA* jest także Hiszpania, gdzie w populacji z głębokim, czuciowo-nerwowym niedosłuchem częstotliwość jest szacowana od 23,9% (19) do 27,1% (20). Jest to bardzo wysoki odsetek w porównaniu do niskiej częstotliwości w innych populacjach europejskich (21).

W odniesieniu do zwiększonej wrażliwości na leki z grupy aminoglikozydów oraz predyspozycji genetycznej do tej wrażliwości wspólnie z zespołem dokonaliśmy oceny występowania pozostałych mutacji powiązanych ze zwiększoną wrażliwością na aminoglikozydy. W publikacji ***Screening of the general Polish population for deafness-associated mutations in mitochondrial 12S rRNA and tRNA Ser(UCN) genes*** (osiągnięcie poz. 2) przedstawiamy wyniki występowania mutacji w populacji Polskiej, zlokalizowanych w obrębie mitochondrialnego DNA. Pierwotnie, informacje o związku zwiększonej wrażliwości na aminoglikozydy z występowaniem izolowanych uszkodzeń słuchu (tj. takich w których jedynym defektem narządów zmysłu jest utrata bądź pogorszenie słuchu) przedstawiono w pracach Fischel-Ghodsian (22,23). W szczególności dotyczy to dwóch genów zlokalizowanych w mitochondrialnym DNA, tj. genu *12SrRNA* oraz $tRNA^{(serUCN)}$, których mutacje łączą się bezpośrednio z utratą słuchu. Wśród nich najważniejsze to mutacje A1555G (wspomniane powyżej) i C1494T genu *12SrRNA* (12) (24) oraz mutacje A7445G i T7511C w genie $tRNA^{(serUCN)}$ (25) (26)

Dla populacji polskiej (rasa kaukaska) częstość występowania pojedynczej mutacji A1555G *12SrRNA* w grupie pacjentów z uszkodzeniem słuchu w związku z działaniem aminoglikozydów została oszacowana na poziomie 2,4% (27), podczas gdy częstości występowania dla rasy kaukaskiej

w Europie wynosi 0,6% (26) , populacji chińskiej 13% (28) do 27% w grupie hiszpańskich pacjentów z uszkodzeniem słuchu (20). Badania przeprowadzone w ramach projektu wykazały obecność 29 wariantów genu *12SrRNA* oraz 3 dla genu *tRNA*$^{(serUCN)}$. Spośród nich zidentyfikowano 3 mutacje powiązane z izolowanym uszkodzeniem słuchu oraz zwiększoną wrażliwością na aminoglikozydy w genie *12SrRNA* dla których określono częstość populacyjną na poziomie 1% (A827G z częstością 0,2%; A827G – 0,4%; A1555G – 0,4%). Analogicznie dla genu *tRNA*$^{(serUCN)}$ zidentyfikowano mutację G7444A, dla której częstotliwość oszacowano na 1,6%. Poza określeniem częstości występowania mutacji związanych ze zwiększoną wrażliwością na aminoglikozydy, zidentyfikowano 4 warianty sekwencji w genie *12S rRNA* dotąd wcześniej niepublikowane (T689C, A751G, A1139delA, C1556T) oraz jedną zmianę sekwencji (7466delC) w genie *tRNA*$^{(serUCN)}$. Spośród rzadkich wariantów sekwencji genu *12S rRNA*, wymienione powyżej mutacje zgłoszono do bazy danych MITOMAP (http://www.mitomap.org), gdzie dostępne są pod następującymi numerami referencyjnymi: m.689T>C MITOMAP #20071219001; m.751A>G MITOMAP #20071219002; m.1139 A>delA MITOMAP #20071219003; m.1556 C>T MITOMAP #20071219004. Zagadnienia identyfikacji genetycznego podłoża zwiększonej wrażliwości na aminoglikozydy były kontynuowane przy współpracy kilku ośrodków w Polsce. W ich efekcie, otrzymane wyniki zostały opublikowane w czasopismach o łącznym IF 5,788 z liczbą cytowań 28 - *Rydzanicz, Cywińska , **Wróbel** et al. ., 2011; Rydzanicz, **Wróbel**,...et al. ,2010* . (29,30).

Uzupełnieniem prowadzonego kierunku badań było rozpoczęcie prac eksperymentalnych. Doświadczenia polegające wykorzystaniu toksycznego wpływu leków aminoglikozydowych do ogłuszania zwierząt (31) oraz opracowane metody pozyskiwania komórek ucha wewnętrznego do dalszych prac wpisują się w temat cyklu, przede wszystkim w aspekcie poznawanie patofizjologii uszkodzeń słuchu oraz podejmowania zagadnień dotyczących regeneracji uszkodzeń ucha wewnętrznego. W publikacji pt. ***Simple technique for RNA purification from mouse inner ear hair cells*** (osiągnięcie - poz.3) przedstawiono schemat, dzięki któremu możliwe było znacznie prostsze pozyskiwanie materiału do badań. Brak odpowiednich linii komórkowych wyprowadzonych ze wszystkich komórek w narządzie Cortiego implikuje konieczność tworzenia modeli zwierzęcych. W badaniach nad fizjologią i patofizjologią narządu słuchu wykorzystuje się szczury, świnki morskie, szynszyle czy ptaki, podczas gdy model mysi, mimo homologii do ludzkiego DNA, relatywnie prostego chowu i rozmnażania nie jest mocno preferowany. Wynika to głównie z wielkości mysiego ucha oraz dostępności komórek ucha wewnętrznego, przede wszystkim w aspekcie stabilności pobieranego materiału (32,33). W panelu dostępnych metod znajdują się metody mikropreparacji chirurgicznej bądź laserowe mikrodysekcje (LCM) (34). W badaniach czynnościowych i badaniach oceny aktywności enzymatycznej zachodzących procesów istotne jest uzyskiwania odpowiedniej jakości RNA, a wysoka niestabilność materiału ogranicza wykorzystanie metod czasochłonnych lub wymagających utrwalania. W wymienionej pracy zaproponowano podejście umożliwiające pobranie komórek z narządu Cortiego z możliwością efektywnego uzyskania odpowiedniej ilości i jakości RNA. W analogii do tematu uszkodzeń słuch (tj. uszkodzeń ucha wewnętrznego, a tym samym zniszczenia komórek rzęsatych zewnętrznych i wewnętrznych poprzez działanie antybiotyków aminoglikozydowych) wykorzystano kanamycynę (należącą do aminoglikozydów) w celu uszkodzenia komórek ucha. Z kolei w celu oceny ilościowej i jakościowej uzyskiwanego RNA badano ekspresję genów kodujących białka obecne w komórkach rzęsatych – *Nes, MyoVIIa, Brnc3, Espin*. Wybór genów miał na celu z jednej strony oceniać trafność pobranego materiału, jak i dzięki stosowanej metodzie ogłuszania, sprawdzić czy możliwe jest wykrycie różnic w ekspresji tych genów przy różnych

podejściach intoksykacji aminoglikozydami. Zaproponowana metoda oparta jest o resekcję całej piramidy kości, oczyszczeniem z otaczających tkanek a następnie mrożeniem w ciekłym azocie. Następowa izolacja RNA polegała na miażdżeniu pobranego preparatu, obróbce roztworze Trizolu i oczyszczeniu DNAzą. Metoda, w założeniach prosta, pozwala na uzyskanie satysfakcjonującej populacji komórek ucha wewnętrznego. Uzyskane RNA pozwoliło na wykazanie ekspresji genów zarówno w grupie kontrolnej jak i intoksykowanej. W szczególności geny *Brnc3 (*mysi homolog dla ludzkiego genu POU4F3 (OMIM 602460) – kodującego jeden z czynników transkrypcyjnych kluczowy w utrzymaniu komórek rzęsatych ucha*)* oraz *Espin (*mysi homolog dla ludzkiego genu ESPN (OMIM 606351) kodujący białko łączące włókna mikrofilamentowe obecne w stereocliliach komórek rzęsatych – wykazały 2-3 krotny wzrost aktywności po stosowaniu aminoglikozydów. Uzyskane dane, poza opisaniem metody pozyskiwania RNA, mogą sugerować, że stosowanie antybiotyków aminoglikozydowych (ich schemat/agresywność) na poziomie toksycznym mogą indukować potencjał regeneracyjny komórek rzęsatych.

W kolejnych prowadzonych przeze mnie badaniach, bezpośrednio powiązanych z zagadnieniami przedstawionymi powyżej, podjęto temat samego sposobu ogłuszania i jego roli w mechanizmie uszkodzeń komórek rzęsatych (31). Poznawanie mechanizmów uszkodzenia i reguł którym podlega jest kluczem do wdrażania metody ochrony narządu lub nawet podejmowania prób regeneracji. Uzyskany wynik zmian ekspresji genów warunkujących prawidłowe funkcjonowanie komórek rzęsatych (opisany powyżej) wraz z danymi przedstawionymi przez Frantseva i wsp. (35) dotyczących roli połączeń szczelinowych między komórkami może przekładać się wyniki słuchowe rehabilitacji pacjentów niesłyszących lub niedosłyszących. Według założeń Frantseva et al. w czasie uszkodzenia komórek/tkanek w procesie nekrozy, a więc w gwałtownej, niekontrolowanej śmierci komórki, uwalniana jest fala nekrotyczna obejmująca wolne rodniki, jony IP3, etc. ,które poprzez połączenia szczelinowe pomiędzy komórkami mogą prowadzić do szerzenia się uszkodzenia. W przypadku ucha wewnętrznego, agresywne uszkodzenia (np. silna intoksykacja, urazy) przebiegające z uszkodzeniem komórek, uwalniając falę nekrotyczną mogą oddziaływać na sąsiadujące komórki, rozszerzając obszar zniszczenia. Powyższe obserwacje mogą tłumaczyć m.in. wyniki procesów rehabilitacji osób niesłyszących. W pracy pt. ***Comparison of rehabilitation results in deaf patients with and without genetically related hearing loss*** (osiągnięcie - poz. 4) przedstawiono postępy ćwiczeń słuchowych dzieci z potwierdzonym i niepotwierdzonym uszkodzeniem słuchu wynikającym z defektu genetycznego - mutacji 35delG w genie *GJB2*. Analizy wykazały, że osiągane początkowe wyniki są lepsze u dzieci z zablokowanymi połączeniami szczelinowymi, tj. z potwierdzoną mutacją. Mutacja w genie *GJB2* –kodującego białko koneksynę 26, będącą składnikiem połączeń szczelinowych pomiędzy komórkami, powoduje nieprawidłową konfiguracją koneksonów (elementów składowych połączenia szczelinowego), a tym samym zaburza krążenie jonów w obrębie ucha wewnętrznego. Ograniczenie krążenia jonów oraz elementów fali nekrotycznej opisanej przez Frantseva i wsp. – będących podobnej wielkości, może być odpowiedzialne za ograniczenie uszkodzenia komórek w obrębie ślimaka, w tym także pierwszego neuronu słuchowego zlokalizowanego w obrębie zwoju spiralnego. Według Nadola i wsp. jest to jeden z kluczowych elementów warunkujących osiąganie dobrych wyników słuchowych po implantacji wszczepem ślimakowym (36). W prowadzonej przeze mnie i zespół pracy, w pierwszej kolejności uzupełniono diagnostykę audiologiczną o badania molekularne. Pozwoliło to z jednej strony na zidentyfikowanie pacjentów z mutacją w genie *GJB2* i postawienie rozpoznania DFNB1 (*DNFB1 – głuchota izolowana, dziedziczona jako cecha recesywna, związana z mutacją w genie GJB2*) oraz z drugiej strony – wskazanie pacjentom możliwości uzyskania

porady genetycznej z oceną ryzyka wystąpienia podobnych zmian w kolejnych pokoleniach lub u innych członków rodziny – poradnictwo genetyczne (37,38). Do badań włączono homogenną grupę dzieci zaopatrzonych w implant ślimakowy oraz potwierdzoną mutacją 35del w obu allelach genu *GJB2*. Ocena postępów słuchowych prowadzona była w oparciu o test siedmiu dźwięków, a w szczególności na ocenie wykrywania, identyfikacji oraz ich dyskryminacji. W badaniu wykazano, że istnieją różnice w osiąganych wynikach w grupie dzieci z rozpoznaną głuchotą DFNB1 oraz tzw. non-DFNB1 (bez potwierdzenia obecności mutacji). Zwrócono uwagę, że pacjenci z DFNB1 dla wszystkich 3 części testu osiągają lepsze wyniki na początku rehabilitacji (pierwszy miesiąc), co potwierdzono w testach statystycznych ($p<0,001$). Kontynuowanie treningów słuchowych na drugim i trzecim etapie oceny (do 6 miesięcy rehabilitacji) wyrównało wyniki osiągane przez obie grupy, co wskazuje na istotną rolę odpowiedniej rehabilitacji. W tym przypadku, tj. bardzo wczesnej interwencji, etiologia uszkodzeń w dłuższej perspektywie nabywania umiejętności słuchowych nie powinna warunkować negatywnej oceny co do perspektyw rehabilitacji, nawet jeżeli początkowo osiągane wyniki nie są zadowalające.

Rehabilitacja słuchowa i osiągane dzięki niej wyniki są ściśle powiązane z zastosowaną metodą protezowania. Pomijając fakt kluczowej roli profilaktyki w prewencji niedosłuchu, w przypadku potwierdzenia deficytu słuchowego potencjał możliwości w zakresie protezowania jest bardzo szeroki. W szczególności dotyczy to pacjentów z częściowo zachowaną zdolnością percepcji dźwięków, u których możliwe jest wykorzystanie własnego receptora słuchowego uzupełnionego o urządzenia zewnętrzne takie jak aparaty słuchowe, implanty ucha środkowego, urządzenia działające w oparciu o przewodnictwo kostne oraz urządzenia określane jako hybrydowe – wykorzystujące zarówno stymulację akustyczną jak i elektryczną. Równolegle do identyfikacji potrzeb indywidualnego pacjenta oraz wyboru protezy ważne jest szersze zidentyfikowanie i szacowanie populacji docelowej. Poza aspektem poznawczym, ma to istotny wymiar ekonomiczny. W przejrzysty sposób możliwe jest planowanie wydatków lub szacowanie ilości procedur rozliczanych w ramach ubezpieczeń zdrowotnych. W takim zakresie praca pt. ***Analiza epidemiologiczna i demograficzna wskazań do implantacji systemu Baha® w Polsce – badanie wieloośrodkowe*** *(osiągnięcie poz. 5)* będąca wynikiem współpracy 17 ośrodków z całej Polski, wpisuje się w prezentowany cykl prac. W odróżnieniu od programu badań przesiewowych słuchu noworodków, przedstawiony projekt koncentruje się na epidemiologii niedosłuchu u osób dorosłych, i dzięki założeniom badania udało się w tym zakresie zebrać dane związane z dotychczasowym postępowaniem u osób z uszkodzeniem słuchu. Oceną objęto osoby już zaopatrzone w urządzenie działające w oparciu o przewodnictwo kostne, natomiast pytania ujęte w kwestionariuszu dotyczyły m.in. wcześniejszego wykorzystania aparatów słuchowych, wykonywanego zajęcia czy charakteru niedosłuchu. Efektem projektu i zebranych danych, są informacje m.in. stosowania klasycznych aparatów słuchowych. Okazuje się, że mimo dostępności urządzeń jedynie 37% pacjentów korzystało wcześniej z aparatów słuchowych, a dla ich użytkowników średni czas protezowania wyliczono na 8,3 roku. Pozostałe 2/3 pacjentów funkcjonowało bez odpowiedniego zaopatrzenia i dopiero wprowadzenie systemu aparatów zakotwiczonych na przewodnictwo kostne pozwoliło rozwiązać ich problemy słuchowe. Ponadto z uzyskanych danych ustalono, że średni czas trwania niedosłuchu wynosił 20 lat, co rodzi pytanie o jakość życia pacjentów pozbawionych (z różnych względów) możliwość odpowiedniej stymulacji dźwiękowej. W tym obszarze publikacja wskazuje kierunek, w którym należałoby skoncentrować dalsze działania prozdrowotne, w dłuższej perspektywie posiadające poza poprawą jakości życia, przełożenie ekonomiczne. Ponadto, w aspekcie identyfikacji grupy docelowej dla protezowania

systemami opartymi o przewodnictwo kostne ustalono także, że w Polsce (w oparciu o dane z ośrodków) najczęściej kwalifikowanymi pacjentami były osoby z obustronnym niedosłuchem mieszanym (51%). W ramach prowadzonego projektu nie analizowano klinicznych przyczyn niedosłuchu, jednak dane szacunkowe z literatury szacujące częstość występowania przewlekłego ropnego zapalenia ucha środkowego na ok. 0,5% (39) mogą wskazywać na tą grupę pacjentów. To także ze względu na charakter i przebieg kliniczny choroby może tłumaczyć ograniczenie w protezowaniu aparatami klasycznymi, tym bardziej wskazując na potrzebę działania w tym temacie. Dane zawarte w publikacji wskazują również na potrzeby rozwiązywania problemów ze słuchem u osób z obustronnym niedosłuchem przewodzeniowym oraz często z głuchotą jednostronną, których udział w grupie analizowanej wynosił odpowiednio 17 i 18%. W dostępnej indeksowanej literaturze, poza wynikami badań z konkretnych ośrodków oraz poza nielicznymi doniesieniami nt. epidemiologii (40,41) nie istnieją dane podsumowujące i opisujące potrzeby słuchowe osób dorosłych w Polsce. Przedstawiona praca, będąca wynikiem współpracy wieloośrodkowej uzupełnia tą istotną lukę.

W zebranym cyklu publikacji, stanowiących osiągnięcie naukowe, integralnym zagadnieniem postępowania z osobami niesłyszącymi, poza diagnostyką, skryningiem i rehabilitacją, jest interwencja chirurgiczna. Aspekt naukowy mojego działania w tym obszarze, to wprowadzenie optymalnych rozwiązań i ocena ich skuteczności. W pracy pt. ***Presurgical evaluation of retroauricular subcutaneous tissue thickness in BAHA surgery*** (osiągnięcie poz. 6), przeprowadziłem analizę i korelację wartości antropometrycznych pacjentów z wynikami pomiarów grubości tkanki podskórnej za małżowiną uszną. Celem projektu było podobnie jak we wcześniej wymienionych pracach stworzenie narzędzia, które pomogłoby przewidzieć , tj. przygotować pacjenta oraz chirurga do zabiegu, jak również oszacować potencjalne zagrożenia wynikające z operacji. W chirurgii związanej z implantacją wszczepów zakotwiczonych do kości, w zależności od wybranego i dostępnego systemu, istotą jest połączenie generatora drgań z kością skroniową, umożliwiając przekazanie dźwięków, drogą przewodnictwa kostnego do struktur ucha wewnętrznego (42). W systemach opartych o zaczepy przezskórne (penetrujące), istotny jest wybór wysokości samego zaczepu, by po wprowadzeniu go do kości był widoczny powyżej poziomu skóry. W technice chirurgicznej, opracowanej przez pioniera chirurgii aparatów zakotwiczonych, profesora Andersa Tjelströma (43), w której wymagana jest tzw. redukcja tkanek podskórnych, znajomość grubości tkanek pozwala na odpowiednie modyfikowanie postępowania chirurgicznego. W odniesieniu do najnowszych trendów w implantacji, tj. wykorzystania procesorów aktywnych, czy systemów pasywnych nie wymagających implantów zaczepów penetrujących, nadal grubość tkanek podskórnych pozostaje ważnym aspektem. Dzięki zaproponowanej przez mnie metodzie, tj. wykorzystaniu ultrasonografii do oceny grubości taki podskórnej, bezinwazyjnie wyliczono i wskazano korelacje ze wskaźnikiem BMI pacjenta, masą ciała pacjenta oraz jego płcią. Dla wartości wskaźnika BMI pomiędzy 20 i 28 wykazano silną korelację liniową, tj. wyższy wskaźnik, grubsza tkanka podskórna. Podobnie w przypadku płci i masy ciała. Samo wykorzystanie typowej liniowej głowicy o częstotliwości 7,5MHz jest nowością dotychczas nie publikowaną, a temat pomiarów grubości tkanki podskórnej wpisał się w dalszy rozwój technik chirurgicznych i technologii w aparatach opartych o przewodnictwo kostne w wykorzystaniem implantów przezskórnych. Zebrane wyniki umożliwiają dopasowanie odpowiedniej techniki do warunków konkretnej osoby – dorosłego lub dziecka. Poza przedstawionym rozwiązaniem, system oparty o przewodnictwo kostne podejmowany był przeze mnie także w innych aspektach i publikacjach (44)(45).

Opublikowaną pracą zamykającą cykl i związaną z interwencją audiologiczno-chirurgiczną jest badanie z wykorzystaniem systemów implantów hybrydowych, stanowiących alternatywę dla osób z głębokim ubytkiem słuchu (głuchotą) w zakresie częstotliwości wysokich, powyżej 1000Hz. Dla tej grupy osób, podstawowym problemem jest rozumienie mowy wynikające z ubytków w polu słuchowym. Ze względu na brak możliwości pobudzenia receptorów słuchowych w uszkodzonym obszarze ślimaka i jednocześnie zachowanej częściowej wrażliwości na dźwięki, alternatywą dla tych pacjentów jest opcja hybrydowa, tj. połączenie stymulacji akustycznej oraz stymulacji elektrycznej, identycznej do implantów ślimakowych. Przy korzyściach wynikających z zastosowania samego urządzenia, istnieją jednak elementy niosące zagrożenia dla przyszłego użytkownika. Ta negatywna przeciwwaga związana jest głównie z postępowaniem chirurgicznym, którego niepożądany efekt może doprowadzić do całkowitej utraty słuchu. W procesie kwalifikacji pacjentów brane są pod uwagę aspekty audiologiczne (krzywa audiometryczna, stabilność niedosłuchu), anatomiczne (budowa struktur ucha, stany zapalne), ale także elementy powiązane z motywacją i oczekiwaniami pacjentów. Ze względu na dużą ilość zmiennych (w tym anatomia, ogólna kondycja organizmu) obecnie nie dysponujemy testami, które pomogłyby wskazać grupę, która będzie osiągać najlepsze bądź najgorsze wyniki. Opcją do budowania prognoz związanych z leczeniem jest ocena retrospektywna własnych wyników postępowania. Dzięki zgromadzeniu grupy pacjentów poddanych takiej formie leczenia (i spełniających wymagania kwalifikacyjne), uzyskane dane stanowią ważny parametr do przyszłej kwalifikacji pacjentów bądź szacowania zagrożeń i korzyści. W publikacji ***Observations on hearing preservation in patients with hybrid-L electrode implanted at Poznan University of Medical Sciences in Poland*** (osiągnięcie poz. 7) głównym punktem zainteresowań moim i zespołu była ocena zachowania słuchu po implantacji . W okresie prowadzonych implantacji i analiz, metoda leczenia częściowych głuchot oparta o implanty hybrydowe nowej generacji (Cochlear Nucleus Freedom Hybrid-L) była wprowadzana jedynie w wybranych ośrodkach na świecie (pierwsze badania kliniczne prowadzone były w 2009 roku (46)). Dzięki temu miałem możliwość uczestniczyć w projekcie, który, także dzięki zgromadzeniu aż 21 pacjentów i przeprowadzonym badaniom, wprowadził istotne informacje nt. wymienionej formy leczenia nie tylko w aspekcie lokalnym. Uzyskane wyniki dotyczyły dwóch grup pacjentów, podzielonych w zależności od głębokości niedosłuchu w obszarze niskich częstotliwości i zakwalifikowanych jako tzw. przypadki (wskazania): klasyczne (13 pacjentów) i poszerzone (8 pacjentów) (46). Zabieg operacyjny przeprowadzony był w usystematyzowany, ściśle określony sposób, co pozwoliło na porównanie badanych grup. Pełne zachowanie słuchu po wprowadzeniu elektrod do struktur ucha wewnętrznego uzyskano u 81% zaprotezowanych pacjentów. W pracy wykazano, że u prawie 40% pacjentów z grupy o poszerzonych wskazaniach wystąpiła całkowita utrata słuchu , podczas gdy, przy klasycznych wskazaniach było to niecałe 8%. W szczegółowej ocenie audiologicznej stwierdzono pogłębienie się niedosłuchu w częstotliwościach granicznych (1000Hz) u dodatkowo 3 osób. Biorąc pod uwagę kwalifikację i zabieg operacyjny (w tym przypadku przeprowadzane przez jednego, tego samego chirurgia) wśród zmiennych decydujących o zachowaniu słuchu należy poszukiwać w predyspozycjach osobniczych. W świetle wcześniej przedstawionych zagadnień kluczową rolę może mieć uwarunkowanie genetyczne oraz aktywacja genów powiązanych z regeneracją lub apoptozą. W takiej sytuacji reakcja na manipulacje w obrębie ucha wewnętrznego może kierunkować odpowiedzi na niekontrolowane lub kontrolowane procesy programowanej śmierci komórek. To z kolei pokazuje konieczność prowadzenia badań podstawowych, ze szczególnym uwzględnieniem modeli zwierzęcych, w celu poznawania mechanizmów patofizjologicznych ucha wewnętrznego.

Biorąc pod uwagę informacje zawarte we wstępie, brak stymulacji lub nieprawidłowa stymulacja mają negatywny wpływ na jednostkę. Należy być jednak ostrożnym, gdyż mimo publikacji i silnych argumentów potwierdzającym takie obserwacje, do głosu coraz częściej dochodzą przedstawiciele tzw. kultury głuchych (ang. deaf culture/deaf community) (47,48). Jest to grupa osób, która w swoich racjach i dążeniach przedstawia siebie jako odrębną kulturowo całość, z wykształconym językiem, z własną twórczością i tożsamością. Ich pozycja dotycząca leczenia głuchoty (ale i diagnostyki) stoi w całkowitej sprzeczności z opiniami środowiska medycznego oraz danych uzyskiwanych w pracach badawczych. Dlatego, w całościowym podejściu do tematu uszkodzeń słuchu ważne jest łączenie humanizmu i oczekiwań osób z niedosłuchem oraz włączania różnych poziomów diagnostyki (genetycznej i audiologicznej), z uwzględnieniem szerokiej profilaktyki. Skryning i edukacja to obecnie najskuteczniejsze opcje. Pozyskiwanie danych epidemiologicznych z projektów naukowych może pomagać w planowaniu polityki prozdrowotnej i związanych z nią wydatków. W końcowym etapie, kiedy nie udaje się cofnąć powstałych uszkodzeń, stosowanie najlepszych i najefektywniejszych rozwiązań (przede wszystkim postrzeganych przez pryzmat jakości życia pacjenta) powinno pozwolić na włączenie osób z uszkodzeniem słuchu ponownie do pełnego życia społecznego lub/zawodowego. W tej perspektywie moje działania naukowe stanowią spójny front prac.

7) Piśmiennictwo

1. Arlinger S. Negative consequences of uncorrected hearing loss--a review. *International journal of audiology* 2003;42 Suppl 2:2S17-20.
2. Davis JM, Elfenbein J, Schum Ret al. Effects of mild and moderate hearing impairments on language, educational, and psychosocial behavior of children. *The Journal of speech and hearing disorders* 1986;51:53-62.
3. Lieu JE. Speech-language and educational consequences of unilateral hearing loss in children. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 2004;130:524-30.
4. Tharpe AM. Unilateral and mild bilateral hearing loss in children: past and current perspectives. *Trends in amplification* 2008;12:7-15.
5. Mafong DD, Shin EJ, Lalwani AK. Use of laboratory evaluation and radiologic imaging in the diagnostic evaluation of children with sensorineural hearing loss. *The Laryngoscope* 2002;112:1-7.
6. Denoyelle F, Marlin S, Weil Det al. Clinical features of the prevalent form of childhood deafness, DFNB1, due to a connexin-26 gene defect: implications for genetic counselling. *Lancet* 1999;353:1298-303.
7. Pabla HS, McCormick B, Gibbin KP. Retrospective study of the prevalence of bilateral sensorineural deafness in childhood. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 1991;22:161-5.
8. Joint Committee on Infant H, American Academy of A, American Academy of Pet al. Year 2000 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. Joint Committee on Infant Hearing, American Academy of Audiology, American Academy of Pediatrics, American Speech-Language-Hearing Association, and Directors of Speech and Hearing Programs in State Health and Welfare Agencies. *Pediatrics* 2000;106:798-817.
9. Bacino C, Prezant TR, Bu Xet al. Susceptibility mutations in the mitochondrial small ribosomal RNA gene in aminoglycoside induced deafness. *Pharmacogenetics* 1995;5:165-72.
10. Hawkins JE. Drug ototoxicity. In: Keidel WD, Neff WD, eds. *Handbook of sensory physiology*. Berlin: Springer, 1976:pp.707-48.
11. Hu DN, Qui WQ, Wu BTet al. Genetic aspects of antibiotic induced deafness: mitochondrial inheritance. *J Med Genet* 1991;28:79-83.
12. Prezant TR, Agapian JV, Bohlman MCet al. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. *Nature genetics* 1993;4:289-94.
13. Szyfter W, Wrobel MJ, Szyfter-Harris Jet al. Hearing impairment in Polish infants. *Epidemiology* 2013;24:333.
14. Szyfter W, Wróbel M, Karlik Met al. Polish Universal Neonatal Hearing Screening Program–10 Years of Experience: Early Intervention–The Benefits and Why 'Early'Is Still Not a Standard Practice. *Audiol Neurotol* 2013;18:3-5
15. Szyfter W, Wrobel M, Radziszewska-Konopka Met al. Polish universal neonatal hearing screening program-4-year experience (2003-2006). *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 2008;72:1783-7.
16. Guan MX, Fischel-Ghodsian N, Attardi G. Nuclear background determines biochemical phenotype in the deafness-associated mitochondrial 12S rRNA mutation. *Hum Mol Genet* 2001;10:573-80.
17. Usami S, Abe S, Akita Jet al. Prevalence of mitochondrial gene mutations among hearing impaired patients. *J Med Genet* 2000;37:38-40.

18. Usami S, Koda E, Tsukamoto Ket al. Molecular diagnosis of deafness: impact of gene identification. *Audiol Neurootol* 2002;7:185-90.
19. Torroni A, Cruciani F, Rengo Cet al. The A1555G mutation in the 12S rRNA gene of human mtDNA: recurrent origins and founder events in families affected by sensorineural deafness. *Am J Hum Genet* 1999;65:1349-58.
20. Estivill X, Govea N, Barcelo Eet al. Familial progressive sensorineural deafness is mainly due to the mtDNA A1555G mutation and is enhanced by treatment of aminoglycosides. *American journal of human genetics* 1998;62:27-35.
21. Casano RA, Bykhovskaya Y, Johnson DFet al. Hearing loss due to the mitochondrial A1555G mutation in Italian families. *Am J Med Genet* 1998;79:388-91.
22. Fischel-Ghodsian N. Genetic factors in aminoglycoside toxicity. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1999;884:99-109.
23. Fischel-Ghodsian N. Genetic factors in aminoglycoside toxicity. *Pharmacogenomics* 2005;6:27-36.
24. Wang Q, Li QZ, Han Det al. Clinical and molecular analysis of a four-generation Chinese family with aminoglycoside-induced and nonsyndromic hearing loss associated with the mitochondrial 12S rRNA C1494T mutation. *Biochemical and biophysical research communications* 2006;340:583-8.
25. Guan MX. Molecular pathogenetic mechanism of maternally inherited deafness. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2004;1011:259-71.
26. Li R, Ishikawa K, Deng JHet al. Maternally inherited nonsyndromic hearing loss is associated with the T7511C mutation in the mitochondrial tRNASerUCN gene in a Japanese family. *Biochemical and biophysical research communications* 2005;328:32-7.
27. Kupka S, Toth T, Wrobel Met al. Mutation A1555G in the 12S rRNA gene and its epidemiological importance in German, Hungarian, and Polish patients. *Human mutation* 2002;19:308-9.
28. Li Z, Li R, Chen Jet al. Mutational analysis of the mitochondrial 12S rRNA gene in Chinese pediatric subjects with aminoglycoside-induced and non-syndromic hearing loss. *Human genetics* 2005;117:9-15.
29. Rydzanicz M, Cywinska K, Wrobel Met al. The contribution of the mitochondrial COI/tRNA(Ser(UCN)) gene mutations to non-syndromic and aminoglycoside-induced hearing loss in Polish patients. *Molecular genetics and metabolism* 2011;104:153-9.
30. Rydzanicz M, Wrobel M, Pollak Aet al. Mutation analysis of mitochondrial 12S rRNA gene in Polish patients with non-syndromic and aminoglycoside-induced hearing loss. *Biochemical and biophysical research communications* 2010;395:116-21.
31. Wrobel M, Karlik M, Szaumkssel Met al. [Comparison of different deafening strategies based on ototoxic drugs on mouse animals model]. *Otolaryngologia polska. The Polish otolaryngology* 2012;66:56-60.
32. Taylor RR, Nevill G, Forge A. Rapid hair cell loss: a mouse model for cochlear lesions. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology : JARO* 2008;9:44-64.
33. Friedman LM, Dror AA, Avraham KB. Mouse models to study inner ear development and hereditary hearing loss. *The International journal of developmental biology* 2007;51:609-31.
34. Anderson CT, Zheng J. Isolation of outer hair cells from the cochlear sensory epithelium in whole-mount preparation using laser capture microdissection. *Journal of neuroscience methods* 2007;162:229-36.
35. Frantseva MV, Kokarovtseva L, Perez Velazquez JL. Ischemia-induced brain damage depends on specific gap-junctional coupling. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2002;22:453-62.
36. Nadol JB, Jr. Patterns of neural degeneration in the human cochlea and auditory nerve: implications for cochlear implantation. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 1997;117:220-8.

37. Szyfter W, Pruszewicz A, Zenner HPet al. [An attempt to identify the most frequent genomic mutations responsible for isolated deafness in patients after cochlear implantation]. *Otolaryngologia polska. The Polish otolaryngology* 2001;55:79-84.
38. Wrobel M, Szyfter W, Szyfter K. [Diagnosis of genetically determined hearing impairment--difficulties and problems]. *Otolaryngologia polska. The Polish otolaryngology* 2004;58:791-5.
39. Bhutta MF. Epidemiology and Pathogenesis of Otitis Media: Construction of a Phenotype Landscape. *Audiology & neuro-otology* 2014;19:210-23.
40. Wilczynska U, Sobala W, Szeszenia-Dabrowska N. [Occupational diseases in Poland, 2012]. *Medycyna pracy* 2013;64:317-26.
41. Kantor I, Ratajczak J, Jurkiewicz Det al. [The hearing organ men assessment on basis of judgments of committee recruits in 2001-2003 years]. *Otolaryngologia polska. The Polish otolaryngology* 2007;61:880-3.
42. Wróbel M, Szyfter W. Postępy w chirurgii głowy i szyi.
43. Tjellstrom A, Lindstrom J, Hallen Oet al. Osseointegrated titanium implants in the temporal bone. A clinical study on bone-anchored hearing aids. *Am J Otol* 1981;2:304-10.
44. Wrobel M, Gawecki W, Szyfter W. New insight into Baha(R) implant stability measurements: observations on resonance frequency analysis results. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 2013;34:1018-20.
45. Gawecki W, Wrobel M, Borucki Let al. [Evaluation of results of using new Baha((R)) abutment and new surgical technique without soft tissue reduction]. *Otolaryngologia polska. The Polish otolaryngology* 2013;67:278-82.
46. Lenarz T, Stover T, Buechner Aet al. Hearing conservation surgery using the Hybrid-L electrode. Results from the first clinical trial at the Medical University of Hannover. *Audiology & neuro-otology* 2009;14 Suppl 1:22-31.
47. Hogan A. The business of hearing. . *Health* 1998;vol. 2 485-501.
48. Baertschi B. Hearing the implant debate: therapy or cultural alienation? *Journal international de bioethique = International journal of bioethics* 2013;24:71-81, 181-2.

Poznań, 11/06/2014