

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE “CAROL DAVILA”

FACULTATEA DE MEDICINĂ GENERALĂ



TEZĂ DE DOCTORAT

CONTRIBUȚII LA STUDIUL ȘI TRATAMENTUL UNOR FORME CLINICE PARTICULARE DE SURDITATE BRUSC INSTALATĂ

REZUMAT

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC :

Prof. Dr. Viorel ZAINEA

Student-Doctorand: Iulia Mihaela HOBEANU

BUCUREȘTI

2019

PARTEA GENERALĂ

<u>INTRODUCERE</u>	3
<u>I. NOTIUNI DE ANATOMIE URECHE INTERNĂ</u>	3
<u>II. VASCULARIZATIA URECHII INTERNE</u>	4
<u>III. FIZIOLOGIA AUZULUI</u>	5
<u>IV. FIZIOPATOGENIA SURDITĂȚII BRUSC INSTALATE</u>	6
<u>V. DIAGNOSTICUL POZITIV AL SURDITĂȚII BRUSC INSTALATE</u>	6
<u>VI. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL SURDITĂȚII BRUSC INSTALATE</u>	8
<u>VII. CONCEPTE TERAPEUTICE MODERNE ÎN SURDITATEA BRUSC INSTALATĂ</u>	8

PARTEA SPECIALĂ

<u>VIII. STUDIUL CLINICO-STATISTIC</u>	11
<u>VIII.I. SCOPUL ȘI OBIECTIVELE STUDIULUI CLINICO-STATISTIC</u>	11
<u>VIII.II. MATERIAL ȘI METODĂ</u>	11
<u>VIII.III. REZULTATE ȘI DISCUȚII</u>	12
<u>VIII.IV. CONTRIBUȚII PERSONALE</u>	18
<u>IX. CONCLUZII</u>	19
<u>X. BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ</u>	23

INTRODUCERE

Conform informațiilor din literatura de specialitate, surditatea brusc instalată este o patologie, a cărei incidență este în creștere. [13]

În pofida progreselor pe care medicina le-a cunoscut, în ultimele decenii, ca și posibilități de diagnostic și tratament, managementul hipoacuziei neurosenzoriale brusc instalate a fost și rămâne un subiect controversat al specialiștilor otologi. [26]

Surditatea brusc instalată este o urgență medicală. Conform datelor din literatură, diagnosticarea precoce și instituirea rapidă a tratamentului sunt două elemente esențiale pentru recuperarea auditivă a pacienților. [6]

Criteriile pentru ca o hipoacuzie să fie diagnosticată ca surditate brusc instalată sunt următoarele: [11]

- Hipoacuzia să fie neurosenzorială și să depășească 30 dB;
- Să fie afectate trei frecvențe consecutive;
- Durata de timp de instalare a simptomatologiei să fie de maxim trei zile.

Datorită progreselor înregistrate în farmacoterapie, tratamentul surdității brusc instalate rămâne un domeniu deschis, în care s-au desfășurat și se pot realiza studii clinice intense. [13]

Cercetările fundamentale și cele comparative cu referire la fiziopatologia fenomenului de ischemie ceebrală rămân în continuare teritorii de cercetare experimentală. [8]

Din punct de vedere etiopatogenic, surditatea brusc instalată este o *vasculopatie cohleară* cu multiple mecanisme patologice: spasm, tromboză, embolie, hemoragie. [21] Această teorie este susținută de creșterea frecvenței a afecțiunilor cardio-vasculare în rândul pacienților (HTA, fibrilație atrială, cardiopatie ischemică, ateromatoză carotidiană etc.), precum și de particularitățile vascularizației cohleare. Modificările vascularizației cerebrale și implicit a celei cohleare pot fi evidențiate prin studii imagistice, cum ar fi ecografia Doppler carotido-vertebrală și angio-RMN [20]. Surditatea brusc instalată este echivalentul otologic al accidentului vascular cerebral, în care mecanismul de producere, în majoritatea cazurilor este cel trombotic. Diagnosticarea corectă a formei etiopatogenice este de maximă importanță pentru alcătuirea unei scheme terapeutice eficiente. [11]

Rezultatele terapeutice depind de mai mulți factori dintre care menționez: momentul prezentării la medic, gradul hipoacuziei, mecanismul producerii ischemiei cohleare, asocierea comorbidităților. [13]

I. NOȚIUNI DE ANATOMIE URECHE INTERNĂ

Cohleea este un canal osos, sub formă de con cu axul orientat antero-inferior, iar baza postero-intern. Este alcătuit dintr-o porțiune nespiralată, de circa 5-6 mm lungime, cuprinsă între vestibul și foseta cohleară, coresponzând jumătății posterioare a promontoriului. Porțiunea spiralată are o lungime de 2,5-2,8 ture de spirală. Canalul cohlear are un aspect triunghiular în secțiune, având un perete antero-superior, un perete exterior și un perete posterior. [2,18] Organul lui Corti este situat pe membrana bazilară și este format din celule senzoriale interne, celule senzoriale externe, membrana reticulară, membrana tectoria, celule de susținere. [2,22]

Celulele ciliate externe au formă cilindrică, sunt dispuse pe trei rânduri, în partea laterală a pilierilor. Ating un număr de 20000-30000, conțin filamente de actină, sunt situate în cupulele alcătuite de celulele de susținere Deiters. Polul apical al acestor celule au stereocilii, dispuși în rânduri sub forma literei W. Stereocilii lungi se regăsesc în stratul exterior celular și spre

PARTEA GENERALĂ

apexul canalului cohlear. Suprafața bazală a celulelor ciliate externe se află în contact cu terminațiile nervoase aferente și eferente cohleare. [2,3] Celulele ciliate interne sunt dispuse într-un singur rând, medial față de pilieri și sunt în număr de 3500-4000. Au formă de pară și polul superior au 120 stereocili. [9]

II. VASCULARIZAȚIA URECHII INTERNE

Vascularizația arterială a cohleei este asigurată prin **artera auditivă internă sau artera labirintică**, care provine cel mai frecvent din *artera cerebrală antero-inferioare*. Artera vertebrală se desprinde din artera subclavie, se unește cu artera vertebrală controlaterală, ca să formeze la nivelul trunchiului cerebral – artera bazilară. Din artera bazilară se desprind arterele cerebrale antero-inferioare [3,22]

Printr-o secțiune transversală la nivelul cohleei, se poate vizualiza distribuția particulară, în spirală a structurilor vasculare și nervoase [21]

Doi cercetători americani, Anson și Donaldson au descris vascularizația modiolară a cohleei: artera cohleară principală se anastomozează, la nivelul canalului central al modioului, cu artera cohleară, ram al arterei vestibulo-cohleare, alcătuind *artera spirală modiolară*. Aceasta se distribuie în spirală, dinspre bază spre vârf și din ea derivă ramuri primare, secundare, terțiare - *arteriolele radiare interne*, care au același traiect spiralat. Arteriolele radiare interne asigură vascularizația membranei bazilare, marginea internă a laminei spirale osoase și a ganglionului spiral. În traiectul lor, arteriolele radiare interne ajung până la nivelul modioului și dau ramuri: arteriolele limbului și arteriolele marginale. [22]

Arteriolele marginale formează două arcade independente:

- arcada vasculară a membranei bazilare;
- arcada vasculară a marginii interne a laminei spirale. [22]

Pe peretele lateral al canalului cohlear există două rețele vasculare formate din arteriole radiare externe: [18]

- **rețea vasculară spiralată**, situată în dreptul rampei vestibulare, până în dreptul prelungirii membranei Reissner, din care se desprind vasele aferente;
- **stria vasculară** este o rețea de capilare cu traseu drept și paralel între ele. Are o direcție perpendiculară pe arteriole radiare externe și venulele colectoare, conferind circulației aspectul în "T"; [18]
- **rețeaua vasculară a proeminenței spirale** e formată de vase situate în dreptul rampei timpanice la nivelul proeminenței spirale, localizate până în ligamentul spiral.

Aceste rețele sunt independente, adică nu comunică între ele și sunt situate paralel una față de cealaltă. [5] Circulația cohleei este renumită prin **lipsa anastomozelor vasculare**: rețeaua vasculară a peretelui intern nu comunică cu rețelele vasculare ale peretelui extern.[5] În rampa vestibulară, vascularizația este mai slab reprezentată, evidențiindu-se doar una sau **ASPECTE PARTICULARE ALE VASCULARIZAȚIEI COHLEARE** :[2,18,21]

1. Distribuția vasculară la nivelul urechii interne este de tip **parietal**. La nivelul peretelui intern regăsim arteriolele radiale interne. În peretele lateral avem arcade vasculare independente, ale proeminenței spirale și stria vasculară.

2. Vasele cohleei sunt de tip **terminal** (nu există comunicări între vasele peretelui intern și extern al cohleei și nici între arcadele vasculare ale peretelui extern).

3. **Fragilitatea** vascularizației cohleare este explicată de diametrul mai mic al vaselor, cât și de rezistența scăzută a peretelui vascular, din cauza grosimii reduse a tecii musculare. Acest lucru ne demonstrează afectarea patologică mai frecventă a cohleei comparativ cu vestibulul.

PARTEA GENERALĂ

4. Există cunoscută **variabilitatea** interindividuală, cât și intraindividuală a distribuției vasculare, fiind propuse mai multe modele de **vascularizație cohleară**.

5. Direcția capilarelor este perpendiculară pe arteriole radiare și venulele colectoare, conferind **vascularizației cohleare** aspectul în "T".

6. **Nervul cohlear** intră în categoria neostrucurilor, motiv pentru care are o **vascularizație mai slabă** decât a nervului facial sau vestibular din conductul auditiv intern, fiind cel mai afectat, în cazul compresiei extrinseci a pachetului acustico-facial.

7. **Vascularizația în porțiunea bazală** a cohleei este caracterizată printr-o **simplificare** marcată, spre deosebire de vârful cohleei.

8. Zona pectinată din **membrana bazilară, membrana tectoria și membrana vestibulară** sunt **avascularare**.

III. FIZIOLOGIA AUZULUI

Urechea externă are rol în localizarea și în amplificarea sunetelor din mediul înconjurător.[2]

În condiții normale, transmiterea undelor sonore spre urechea internă se realizează prin sistemul timpano-osicular. [2] Funcția principală a urechii medii este de adaptor de impedanță, care se realizează prin două mecanisme de amplificare : o amplificare de forță (efectul de pârghie al lanțului osicular) și o amplificare de presiune, datorită raporturilor între suprafețele membranei timpanice și platina scăriței. [2]

Nervul cohlear este o componentă a nervului cranian acustico-vestibular. Este un nerv complex, alcătuit din sistem aferent, eferent și fibre simpatice. [2]

Celulele ciliate interne sunt inervate exclusiv de neuroni mielinizați ganglionari de tip I, care alcătuiesc 95% din neuronii nervului auditiv. [2,3]

Celulele ciliate externe sunt conectate cu neuroni de tip II, nemielinizați, ce formează 5% din neuronii căii aferente. [2]

Protoneuronul căii aferente cohleare este în ganglionul spiral Corti, situat în canalul spiral Rosenthal. Este format din aproximativ 35.000-40.000 de neuroni bipolari (Rasmussen,1960). [8] Nervul cohlear se formează în dreptul fosetei cohleare, străbate conductul auditiv intern, unghiul ponto-cerebelos și pătrunde în bulb, prin șanțul protuberanțial. [2]

Deutoneuronul căii aferente auditive se află în nucleii cohleari din bulb. Trineuronul căii aferente se află în complexul olivar superior, situat la nivelul punții, alcătuit din nucleul supero-lateral și nucleul supero-median. [2]

Calea auditivă aferentă se continuă prin lemniscul lateral (bandeleta Reil) la corpusculul cvadrigemen inferior. Următorul nivel este reprezentat de corp geniculat medial, care este format dintr-un nucleu principal - nucleul ventral, un nucleu medial și un nucleu dorsal. [2,27]

Talamusul reprezintă stația de integrare multisenzorială, iar de aici prin fasciculul talamo-cortical se ajunge la cortexul auditiv - girul temporal transvers Heschl (aria 41, 42), în scizura silviană. Cortexul auditiv secundar, de asociație este situat în girul temporal superior, aria 22. Prin intermediul corpului calos se realizează conexiuni interemisferice. [2,27] Sistemul eferent cohlear are stația principală în complexul olivar superior pontin controlateral pentru 75% din fibre și ipsilateral pentru 25% din fibre. Este format din 1800 de fibre olivo-cohleare, care vor forma nervul vestibular ipsilateral, iar la nivelul conductului auditiv intern, prin anastomoza lui Oort vor alcătui nervul cohlear. Filetele nervului cohlear vor traversa habenula perforata și se vor distribui celulelor ciliate externe. Activitatea celulelor ciliate

PARTEA GENERALĂ

externe constă în contracția filamentelor de actină și tracțiunea membranei tectoria. Astfel, auzul este un proces complex atât pasiv, cât și activ, augmentând audiția cu 60 dB. [2,8,27]

IV. FIZIOPATOGENIA SURDITĂȚII BRUSC INSTALATE

Principalele teorii fizio-patogenice includ cauza vasculară și expunerea la zgomotul înconjurător. [11]

Mecanismele biochimice ale ischemiei cerebrale sunt extrem de complexe și includ: necroza (moartea celulară), stresul oxidativ post-reperfuzie, fenomenul de "sludge", fenomenul "no reflow". [25]

În rândul pacienților cu comorbidități cardio-vasculare, ateromatoza vasculară afectează vascularizația cohleară și, indirect poate produce reacție inflamatorie, cu eliberarea de specii reactive de oxigen. [8,11]

Factorii care afectează endoteliul vascular sunt: hiperlipoproteinemia, hipertensiunea arterială, fumatul, diabetul zaharat. Leziunea ateromatoasă depinde de interacțiunea dintre lipoproteinele cu densitate joasă (LDL) și celula endotelială. Celulele endoteliale oxidează lipoproteinele cu eliberarea de specii reactive de oxigen. [12] Producții rezultați din peroxidarea lipidelor declanșează o cascadă de evenimente care intensifică lezarea endoteliului: creșterea permeabilității vasculare, aderarea trombocitelor și polimorfonucleare la endoteliu, dezechilibrarea metabolismului acidului arahidonic. Printre radicalii liberi se enumerăm: hidrocarburi gazoase, aldehidele (malonilaldehida), ionii: oxid nitric (NO^-), superoxid (O_2^{2-}), hidroxid (OH^-), peroxid (O_2^-). [12]

Definiția stresului oxidativ poate fi formulată, astfel: dezechilibrul raportului dintre agenții oxidanți (malondialdehida) și cei antioxidanți (glutathion-peroxidaza, superoxid-dismutaza), în favoarea agenților oxidanți. Speciile reactive de oxigen sunt obținute din ardere parțială, fiind compuși instabili, capabili să declanșeze reacții de oxidare intracelular sau extracelular. [12]

Un număr semnificativ de studii de specialitate susțin ideea că orice injurie de natură vasculară sau expunerea la zgomot determină un răspuns inflamator local. [15]

Procesul inflamator declanșat în orice țesut, organ sau sistem se comportă ca o reacție protectoare pentru organism față de agenți exogeni. Mai mult decât atât, inflamația contribuie la crearea unei memorii imunologice durabile [14]. Astfel, în prezent toate strategiile clinice își propun să faciliteze rezoluția rapidă și sigură a procesului inflamator, decât să prevină producerea lui. [8]

Astfel, etapa de rezoluție a inflamației este un punct cheie pentru descoperirea unor inovatoare resurse terapeutice. Rezoluția în timp util a inflamației cohleare poate fi considerată o importantă resursă terapeutică pentru prevenirea disfuncției auditive.

V. DIAGNOSTICUL POZITIV AL SURDITĂȚII BRUSC INSTALATE

În stabilirea diagnosticului pozitiv al surdității brusc instalate parcurgem o serie de etape:

- **Anamneza** ne aduce informații despre caracteristicile hipoacuziei: unilaterală sau bilaterală, instalată progresiv sau brusc, precum și coexistența unui episod infecțios, a unui traumatism, expunere la zgomot, prezența unor co-morbidități (diabet zaharat, HTAE), prezența unei barotraume, asocierea unor medicamente oto-toxice. De asemenea, dialogul cu pacientul ne oferă informații dacă există alte simptome asociate de genul: acufenelor, vertijului, otalgiei și otoragiei sau otoliticvoriei (prezente în cazul traumatismelor), paracuziei Weber (auzul se

PARTEA GENERALĂ

îmbunătățește în mediul fără zgomot), fonofobiei (aparitia senzației dureroase la sunete peste o anumită intensitate, fiind, de fapt, o manifestare a existenței recruitmentului), prezența vertijului, însoțit de fenomene vegetative, paralizia de nerv facial sau alte semne neurologice de afectare a nervilor cranieni (în cazul traumatismelor craniene). [2]

- **Explorările audiologice** permit evaluarea funcției auditive sunt:
 - *Audiograma tonală liminară*: curbele audiometrice pot fi orizontale, descendente (afectarea frecvențelor înalte), ascendente (afectarea frecvențelor grave) și arată diferite grade de hipoacuzie.
 - *Audiograma vocală*: în cazul hipoacuziei neurosenzoriale de tip cohlear, obținem un grafic în platou, iar în cazul hipoacuziei neurosenzoriale retrocochleare întâlnim un grafic în clopot sau roll-rover. [2,9]
 - *Probele supraliminare* se efectuează la nivele de intensitate sonoră peste pragul de auz și cu ajutorul lor putem decela sediul leziunii cohleare sau retrocochleare. Se împart în: [27]
 - Proba SISI (Short Increment Sensitivity Index): cei cu leziuni cohleare obțin un scor de peste 70% ;
 - Proba TDT (Tone Decay Test): realizează diagnosticul diferențial între leziunile cohleare și retrocochleare:
 - TDT < 40 dB indică o leziune cohleară;
 - TDT > 40 dB indică o leziune retrocochleară.
 - *Audiometria automată Bekesy* înregistrează răspunsurile pacientului atât pentru sunete pulsate, cât și continue.
 - Detectarea reflexului stapedian este o metodă obiectivă de explorare, fiind utilă în topodiagnosticul hipoacuziilor neurosenzoriale. Pragul reflexului stapedian este reprezentat de intensitatea cea mai mică la care apare modificarea complianței (85 dB). În hipoacuziile neurosenzoriale cohleare, pragul reflexului stapedian este mai mic sau egal cu 60 dB, conform *testului Metz*. În cazul *Reflex Decay Test* amplitudinea deflexiunii datorată declanșării reflexului stapedian rămâne constantă în cazul pacienților normali. în timp ce în cazul leziunilor retrocochleare, amplitudinea scade sub 50% din valoare inițială, în primele 5 secunde. [2,27]
- **Metode electrofiziologice** sunt explorări audiologice obiective: [2,27]
 - *Electrocochleografia*
 - *Potențiale auditive evocate precoce (PEAP)*
 - *Potențiale evocate cu latență medie (PELM)*
 - *Potențiale evocate corticale tardive (PECT)*
 - *Audiometria prin răspuns cortical (ASR)*
- **Otoemisiuni acustice** este o metodă obiectivă de înregistrare a activității spontane sau provocate a celulelor ciliate externe. [2,27]
- **Explorări imagistice**: [2,27]
 - Radiografii standard
 - Incidența antro-timpanală Chausse III
 - Incidența occipito-zigomatică Stenvers

PARTEA GENERALĂ

- Incidența fronto-suboccipitală Worms
- Tomografia computerizată permite explorarea structurilor anatomice de mici dimensiuni, precum și patologia lor. [2,20,27]
- Rezonanța magnetică nucleară (RMN) permite o bună evidențiere a structurilor urechii interne, componentele conductului auditiv intern, precum și a structurilor craniene adiacente nervului cohlear: unghi ponto-cerebelos, fosa cerebrală posterioară. [2,20,27]
- Angio-RMN este recomandată în diagnosticul tumorilor vasculare intratemporale cu sau fără extensie intracraniană. Examinarea angio-RMN este utilă în identificarea vascularizației leziunii, atunci când se impune embolizarea. [2,20]

VI. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL SURDITĂȚII BRUSC INSTALATE

În vederea confirmării etiologiei sindromului de surditate brusc instalată trebuie să avem în vedere următoarele entități clinice, în care se poate întâlni hipoacuzie neurosenzorială: [2,11,27,28]

- Tulburări ereditare și de dezvoltare: Sindromul Waardenburg, Sindromul Alport, Sindromul Usher, Displazia Scheibe, Displazia Mondini, Sindromul apeductului vestibular larg.
- Fistula perilimfatică a ferestrei rotunde sau ovale.
- Patologia tumorală: neurinomul de acustic, meningioamele, chisturile dermoide (colesteatoame congenitale), lipoamele, chisturi arahnoidiene, granuloame colesterinice, hemangioame.
- Toxicitatea farmacologică: cel puțin 96 de agenții farmacologici au efecte ototoxice.
- Boli hematologice: macroglobulinemia Waldenstrom, crioglobulinemia, boala celulelor "în seceră", leucemia și limfoamele.
- Boli neurologice: scleroza multiplă, sindromul de hipertensiune craniană.
- Vasculite autoimune cum ar fi: sindromul Cogan, poliartrita nodoasă, granulomatoza Wegner, sclerodermia, artrita temporală, lupus eritematos sistemic, sarcoidoza și sindrom Vogt-Koyanagi-Harada.
- Tulburările metabolismului osos: otoscleroza forma cohleară, boala Paget.
- Labirintite supurate sau bacteriene care survin ca o complicație a unei otite medii sau prin însămânțare hematologică în cazul bolilor infecto-contagioase.
- Infecții virale cu adenovirus, virusul herpetic tip I, virusul herpes zoster (erupție cutanată, paralizie facială, vertij, hipoacuzie neurosenzorială unilaterală), virusul urlian.

VII. CONCEPTE TERAPEUTICE MODERNE ÎN SURDITATEA BRUSC INSTALATĂ

Pornind de la ideea că pe parcursul vieții se manifestă o dinamică a arhitecturii neuronale (procese simultane de formare și involuție a structurilor neuronale), cercetătorii și-

PARTEA GENERALĂ

au pus problema dezvoltării unor molecule care înclină aceasta balanță în sensul efectului proneurogenic, deci în sensul formării de noi neurite. [12]

Studiile neurofarmacologice moderne vorbesc despre factorii de creștere neurali - NERVE GROWTH FACTOR (NGF): [1,10]

- ✓ Substanță proteică cu rol în creșterea și supraviețuirea neuronală;
- ✓ Aparține familiei neurotrofinelor: **BDNF** ‘brain derived neurotrophic factor’, **neurotrophin 3**
- ✓ Este codificat de gena NGF situată la nivelul: 1p13:1

Factorul proneurogenic exogen este indicat în complicații post-accident vascular cerebral. Are mecanisme de acțiune multiple și efecte multimodale, dintre care menționez: [4,10]

- ✓ Inhibă apoptoza neuronală fiziologică prin inactivarea caspazei-3 (una dintre enzimele implicate în procesele apoptotice) ;
- ✓ Crește concentrația de BDNF (brain derived neurotrophic factor) endogenă;
- ✓ Stimulează permeabilitatea membranei mitocondriale neuronale.

Factorul proneurogenic exogen oferă perspective terapeutice extrem de promițătoare pentru tulburările ischemice cerebrale. Factorii de creștere neurali sublinează o paradigmă nouă în protocoalele terapeutice moderne pentru microaccidentele acute vasculare sau agravate. [1,4,10]

Hidrolizatul proteic din creier de porc este un complex de peptide cu masă moleculară sub 10 000 dalton, obținute din creier de porc. Derivatul proteic conține fragmente peptidice scurte, aproape identice aceluia sintetizate endogen. Componentele produsului pot traversa bariera hemato-encefalică, acest lucru fiind demonstrat de testarea preclinică in vivo care a evidențiat proprietăți farmacodinamice similare pe sistemul nervos central la fel ca injectarea intra-ventriculară. [4,10]

Neuropeptidele trec bariera hemato-encefalică și sunt captate de neuroni în care își manifestă : [4,10]

- Acțiunea metabolică constă în creșterea eficacității metabolismului energetic aerob al creierului, stimularea sintezei proteinelor cerebrale, creșterea permeabilității vasculare a glucozei prin bariera hemato-encefalică.
- Acțiunea neurotrofică se manifestă prin stimularea diferențierii neuronilor în perioada postnatală, are acțiune nootropă, încetinește degenerescența neuronilor.
- Acțiunea neuroprotectoare se exercită prin inhibiția formării radicalilor liberi și protecția neuronilor de acțiunea acidului lactic în lactacidoza, indusă de ischemie sau de acțiunea aminoacizilor excitanți (glutamat).
- Acțiunea neuromodulatoare se manifestă prin stimularea capacităților cognitive, concentrației, atenției, îmbunătățirea memoriei și activității mintale, formarea emoțiilor pozitive. În studiile pe animale, s-a demonstrat îmbunătățirea capacităților de învățare a subiecților prin stimularea plasticității neuronale și sinaptice.

Pe baza efectului neurotrofic, demonstrat prin studii cantitative electro-encefalografice la subiecți sănătoși și la pacienți cu demență vasculară, factorul de creștere neural exogen contribuie la scăderea procesului neurodegenerativ. [4,10]

În tratamentul surdității brusce instalate se recomandă o atitudine terapeutică care nu vizează doar cauza vasculară, etiopatogenia, ci și mecanisme cito-protectoare la nivelul celulelor senzoriale ischemiate: **trimetazidina**. [4]

Trimetazidina are o serie de mecanisme cito-protectoare – normalizează modificările metabolice celulare induse de ischemie: [4]

- Inhibă oxidarea acizilor grași liberi și crește metabolizarea glucozei;
- Stimulează activitatea piruvat-dehidrogenazei;
- Scade acumularea ionilor de Ca intracelular;

PARTEA GENERALĂ

- scade acumularea ionilor de Na intracelular;
- scade cantitatea de specii reactive de oxigen (ROS);
- Inhibă procesul de fibroză locală.

Stresul oxidativ este caracterizat de niveluri intracelulare de specii reactive de oxigen, care împiedică metabolismul celular fiziologic și a fost asociat cu multiple patologii de ureche internă. [45]

Utilizarea agenților anti-oxidanți pentru a diminua nivelurile de specii reactive de oxigen reprezintă o strategie clinică care ar putea fi luată în discuție pentru a preveni disfuncția auditivă. [13]

Superoxid dismutaza (SOD) face parte din categoria metaloenzimelor, întâlnite în toate formele de viață. Superoxid dismutaza constituie un mecanism enzimatic de apărare împotriva stresului oxidativ, declanșat la un moment dat în organism. Enzima acționează ca un agent terapeutic de anihilare a speciilor reactive de oxigen, prin transformarea radicalilor superoxid în peroxid de hidrogen și apă. Sub acțiunea catalazei și a glutatation peroxidazei, peroxidul de hidrogen este convertit în apă și oxigen. Astfel, prin anihilarea speciilor reactive de oxigen, superoxid dismutaza împiedică lezarea endoteliului vascular și, implicit, aderarea leucocitară la locul lezional. [13]

Acidul alfa-lipoic (AAL) este un potent agent antioxidant și detoxifiant. Datorită biodisponibilității sale, fiind hidrosolubil, cât și liposolubil, acidul alfa-lipoic asigură o protecție intra- și extracelulară în condiții de stres oxidativ. [12] Acidul alfa-lipoic ameliorează inflamația prin reducerea nivelurilor sanguine ale proteine C reactive și ale interleukinei 6. [12] Atât forma oxidată, cât și cea redusă a acidului alfa-lipoic formează un complex antioxidant, capabil să anihileze variate specii reactive de oxigen. Mai mult decât atât, forma redusă a acidului alfa-lipoic poate să regenereze alți antioxidanți endogeni, cum ar fi vitamina C și E. [12] Întrucât sistemul nervos este deosebit de vulnerabil la acțiunea radicalilor liberi, prin acțiunile antioxidante, acidul alfa lipoic este eficient în disfuncțiile neuronale, prin îmbunătățirea timpului de conducere nervoasă. [12]

Acidul gamma-linolenic (AGL) este un acid gras esențial polinesaturat, care este obținut exclusiv din dietă, organismul nu-l poate sintetiza. Este metabolizat în acid di-homo-gamma-linolenic, care intră în constituirea membranei celulare neuronale și reprezintă, în același timp, un substrat pentru sinteza prostagladinei E, esențială pentru asigurarea vascularizației neuronale optime. Un studiu clinic dublu orb, controlat placebo a raportat rezultate favorabile ale testării electrofiziologice (îmbunătățirea timpului de conducere nervoasă) în rândul pacienților diabetici, care și-au suplimentat dieta cu acid gamma-linolenic timp de un an de zile. [26] Astfel, suplimentarea dietei cu acidul gamma-linolenic menține integritatea membranei neuronale, contribuie la creșterea impulsului nervos, la prezervarea microcirculației neuronale. [12,13,26] Acțiunea simultană a acidului alfa-lipoic, a acidului gamma-linolenic, precum și prezența superoxid-dismutazei asigură o protecție antioxidantă și neurovasculară a organismului în fața stresului oxidativ. [12,26]

Aspirina este un medicament unic, care spre deosebire de alți agenți farmacologici anti-inflamatori, posedă proprietăți antioxidante și favorizează rezoluția inflamației. [19]

Rolul cito-protector cohear al **adenozinei** a fost studiat pe parcursul a mai multor studii. De exemplu, administrarea unui derivat adenozinic (adenosine amine congeners – ADAC) are efect cito-protector în surditatea brusc instalată declanșată de zgomot [4].

PARTEA SPECIALĂ

VIII. STUDIUL CLINICO-STATISTIC

VIII.I. SCOPUL ȘI OBIECTIVELE STUDIULUI CLINICO-STATISTIC

Scopul este reprezentat de:

- ▶ Evaluarea critică și reformularea unor protocoale terapeutice, în acord cu studiile farmacologice actuale, cu referire la surditatea brusc instalată.

Obiectivele studiului sunt:

- ▶ Analizarea informației din literatură cu referire la surditatea brusc instalată și coroborarea acestora cu cele obținute în clinica noastră;
- ▶ Evaluarea parametrilor generali și individuali ai pacienților incluși în studiu;
- ▶ Identificarea unor co-morbidități asociate, care ar putea evidenția mecanismul etiopatogenic;
- ▶ Identificarea sediului lezional (cochlear sau retrochlear);
- ▶ Stabilirea unui protocol de diagnostic, în vederea depistării etiologiei sindromului de surditate brusc instalată ;
- ▶ Identificarea și monitorizarea unor forme clinice particulare, cu studiul unor parametri semnificativi semiologic:
 - Timp de la debut;
 - Expresie clinică;
 - Expresie audiometrică;
 - Expresie imagistică.
- ▶ Evaluarea factorilor de prognostic care influențează recuperarea auditivă;
- ▶ Compararea rezultatelor obținute între cele două loturi de pacienți;
- ▶ Compararea rezultatelor obținute în studiul nostru cu cele din literatură.

VIII.II. MATERIAL ȘI METODĂ

Lotul de studiu va cuprinde pacienții internați între ianuarie 2014 și decembrie 2018, în Compartimentul ORL al Spitalului Clinic De Urgență "SF. PANTELIMON" și în cadrul Institutului ORL "Prof. Dr. D.Hociotă", cu diagnosticul de Surditate brusc instalată. Lotul de pacienți este divizat în :

- Lot A de studiu, format din 41 pacienți internați în cadrul Compartimentului ORL al Spitalului Clinic De Urgență "SF. PANTELIMON", în perioada 01.01.2014-31.12.2018, cu diagnosticul de Surditate brusc instalată ;
- Lot B martor, format din 40 pacienți internați în cadrul Institutului ORL "Prof. Dr. D.Hociotă ", în aceeași perioadă 01.01.2014-31.12.2018, cu diagnosticul de Surditate brusc instalată ;

Metoda - metoda de realizare a studiului clinic va fi cea clinico-statistică, realizând un studiu prospectiv și retrospectiv, analitic și descriptiv al cazurilor de hipoacuzie neurosenzorială brusc instalată, care au fost internate, investigate și tratate în cele două clinici, pe o perioadă de 5 ani.

Studiul este de tip **prospectiv, retrospectiv și comparativ**, bazat pe **observația de caz particular**.

Analiza statistică se va efectua cu ajutorul a doua programe de prelucrare statistică a datelor și anume: SPSS versiunea 20.0, SPSS Inc. Chicago, Illinois și Microsoft Excel. Voi folosi hi pătrat pentru a măsura concordanța și corelația între două variabile nominale. Dacă testul hi pătrat nu este valid, deoarece frecvențele estimate sunt prea mici voi folosi testul Fisher.

VIII.III. REZULTATE ȘI DISCUȚII

1. Distribuția pacienților din lotul A și B pe grupe de vârstă:

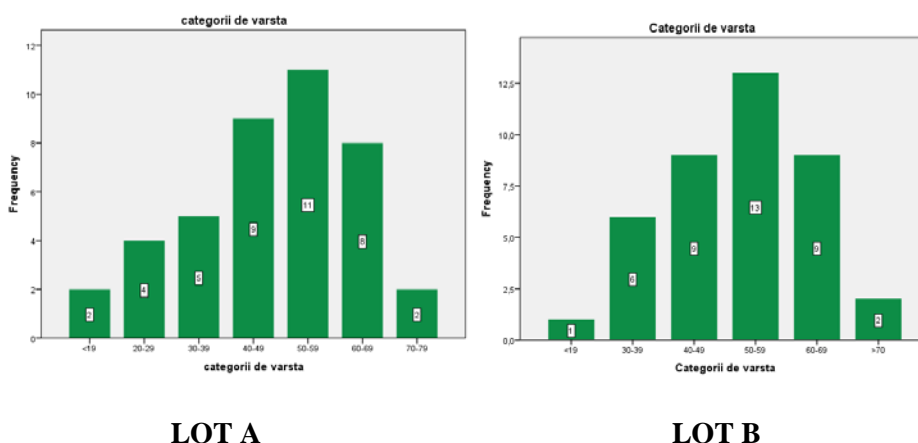


Figura nr. 1 – Categorii de vârstă LOT A și B

La nivelul loturilor A și B: 53 de pacienți, reprezentând 65,43% au fost pacienți cu vârstă mai mare de 40 de ani. Cei mai mulți pacienți s-au înregistrat în grupa 50 -59 ani : LOT A – 11 pacienți (26,82%), respectiv LOT B – 13 pacienți (32,5%), pacienți activi sociali, iar datorită vârstei, majoritatea au prezentat factori de risc cardiovasculari. În cea mai mică grupă de vârstă din studiu, 10-19 ani, la nivelul lotului A au fost doar 2 pacienți (4,87 %), respectiv LOT B – 1 pacient (2,5%),

2. Distribuția pacienților din lotul A pe mediul de proveniență :

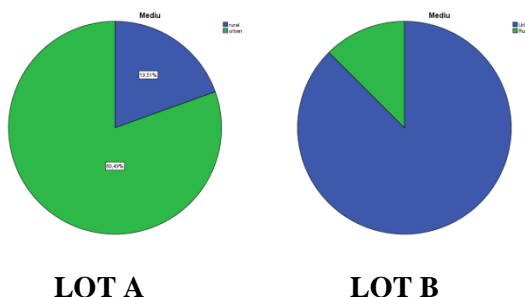


Figura nr. 2 – Mediu de proveniență LOT A și B

În cele două loturi studiate am avut o distribuție a pacienților de patru ori mai mare în mediul **urban** față de cel rural. Din mediul rural au fost 13 de pacienți reprezentând 16,04% din cazuri, față de 68 (83,95%) din pacienți din mediul urban.

3. Distribuția pacienților din lotul A și B pe sediul lezional :

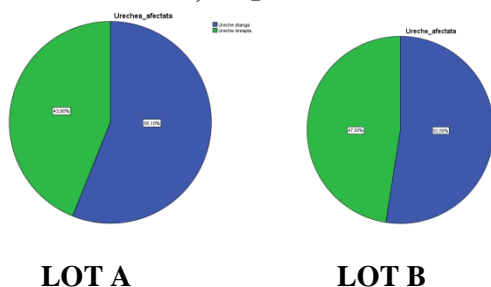


Figura nr. 3 – Urechea afectată LOT A și B

4. Distribuția pacienților din lotul A și B pe genuri :

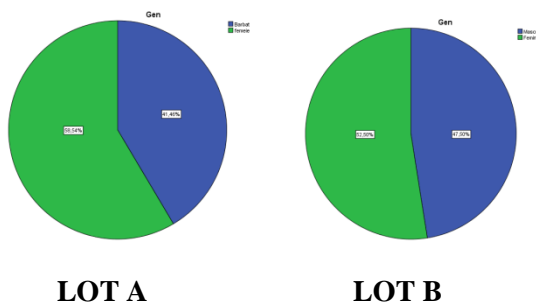


Figura nr. 4 – Distribuția pe sexe LOT A și B

Distribuția în funcție de gen a cazurilor studiate corespunde cu o ușoară predominanță a sexului feminin: 55,55% femei, față de 44,45 % bărbați. În ceea ce privește distribuția pacienților în funcție de gen nu s-a găsit o relevanță statistică. Sexul pacientului nu reprezintă un factor de risc în apariția surdității brusc instalate.

5. Distribuția pacienților din lotul A după gradul hipoacuziei :

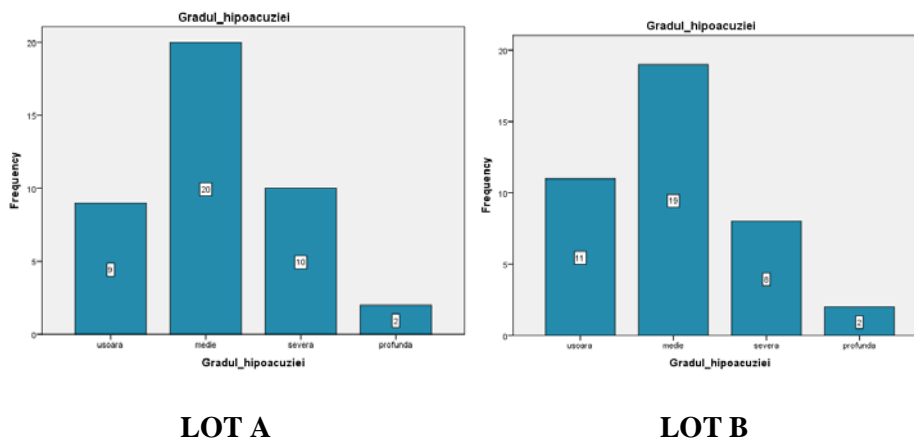


Figura 5 – Distribuție după gradul hipoacuziei LOT A și B

În lotul studiat se constată o predominanță a cazurilor de hipoacuzie neurosenzorială brusc instalată medie (48,14%), comparativ cu hipoacuzia neurosenzorială ușoară (21,95%) sau severă (24,69%). Pacienții cu hipoacuzii de peste 50 dB au reprezentat peste 75,3% din

cazurile studiate, deoarece acești pacienți se prezintă mai repede la medic și datorită prezenței simptomatologiei de însoțire (vertij, acufene).

6. Distribuția pacienților din lotul A după frecvențele audiometrice afectate:

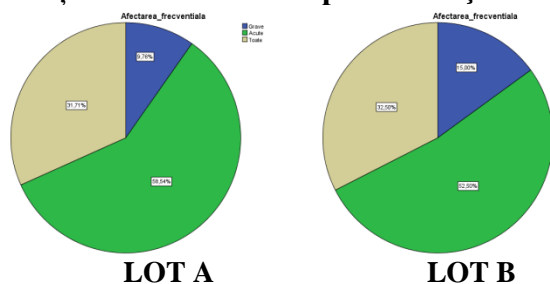


Figura 6 – Distribuție după afectarea frecvențială LOT A și B

Pe cazurile studiate, atât la nivelul lotului A, cât și în lotul B se constată o afectare mai frecventă a frecvențelor acute, față de cele grave, ceea ce corespunde cu datele din literatură. Dintre pacienții care au recuperat total în momentul T2, 21 de pacienți (42%) au prezentat hipoacuzie pe frecvențele acute, 8 pacienți (16%) au avut hipoacuzie pe frecvențele grave și 21 de pacienți (42%) au avut hipoacuzie pe toate frecvențele audiometrice. Se constată că gradul recuperării auditive este de 50% pentru cei cu pierderi auditive pe frecvențele acute și de 72% pentru cei cu pierderi auditive pe frecvențele grave. Mai mult decât atât, s-a observat o medie a creșterilor de 26,4 dB pentru frecvențele joase audiometrice și 20,5 dB pentru frecvențele înalte audiometrice, constatându-se o mai bună recuperare auditivă pentru cei cu pierderi pe frecvențele grave.

7. Distribuția pacienților din lotul A după prezența tinnitului:

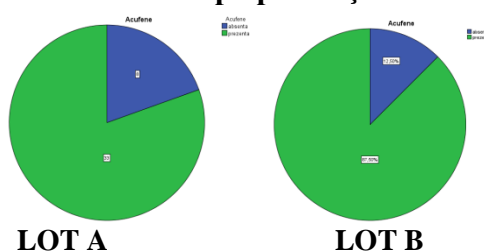


Figura 7 – Distribuție după prezența acufenelor LOT A și B

Tinnitusul are o incidență crescută la nivelul ambelor loturi de pacienți studiați. În cele din urmă nu există o corelație semnificativă statistică între intensitatea tinnitului și severitatea hipoacuziei, nici între recuperarea auditivă și scăderea gradului de percepere a acufenelor.

8. Distribuția pacienților din lotul A după prezența vertijului :

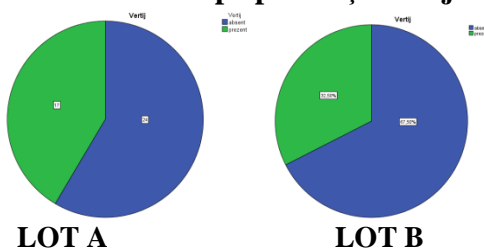


Figura 8 – Distribuție după prezența vertijului LOT A și B

Recuperarea auditivă a fost superioară în rândul pacienților care nu au prezentat vertij, ceea ce sugerează că asocierea clinică a vertijului este un factor de prognostic negativ[70]. Injectarea intratimpanică cortizonică poate conduce la rate de recuperare auditivă mai mari decât administrarea sistemică la pacienți cu surditate brusc instalată și vertij [38].

9. Distribuția pacienților din lotul A după momentul prezentării la medic :

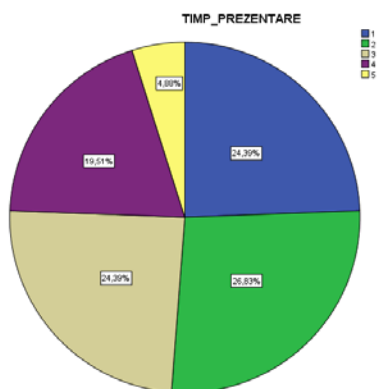


Figura nr. 9 – Distribuție după momentul prezentării LOT A

În lotul total de pacienți studiat, s-au obținut recuperări auditive complete pe audiogramă la 50 pacienți, respectiv 61,72% din pacienți. În lotul studiat A, 21 de pacienți s-au prezentat la medic în primele 72 ore, respectiv 51,21%, în timp ce în lotul B 20 pacienți, respectiv 50%.

Din distribuția pacienților după prezența recuperării auditive în funcție de *momentul prezentării la medic*, se constată că diagnosticarea și începerea tratamentului în primele 3 zile, prezintă rata cea mai bună de recuperare. Astfel la nivelul lotului A, 17 pacienți (80,95%), care s-au prezentat în primele 72 h au avut recuperare auditivă totală în momentul T2, în timp ce în lotul B 11 pacienți (55%) au recuperat total la finalul studiului.

10. Distribuția pacienților din lotul A și B după după bolile asociate :

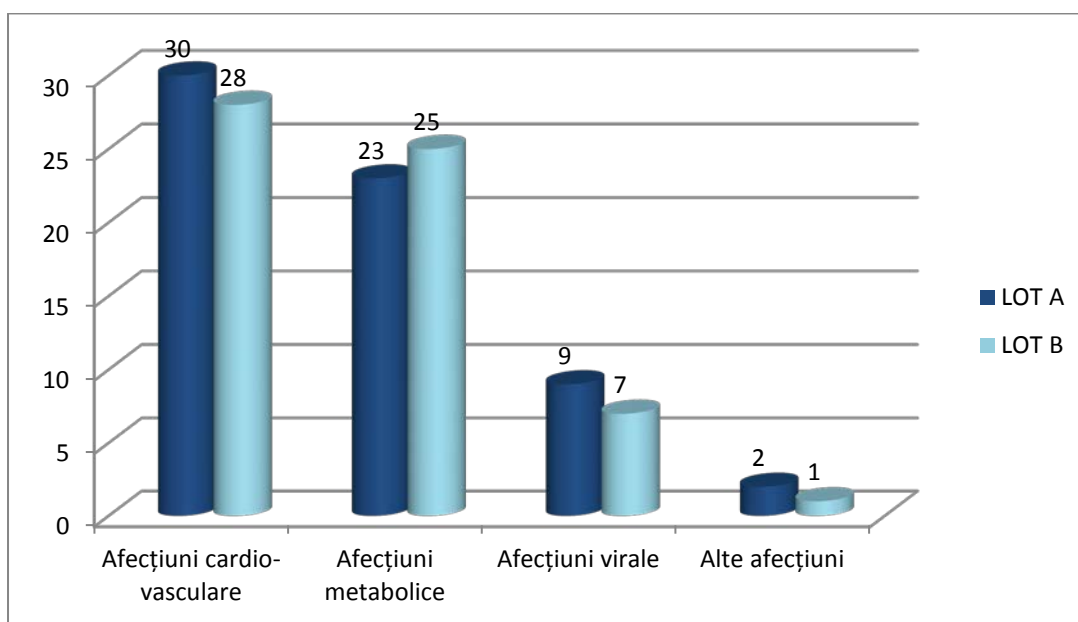


Figura nr. 10 – Distribuție după prezența bolilor asociate LOT A și LOT B

În lotul studiat se constată că un număr important de cazuri de surditate brusc instalată au asociat hipertensiune arterială (39,5%), aceasta fiind considerată principalul factor de risc al accidentelor vasculare cerebrale și coronariene, prin modificările produse la nivelul vaselor de mici dimensiuni de la nivel cerebral și cardiac, și foarte probabil și din urechea internă. Dislipidemia și ateromatoza carotido-vertebrală reprezintă a doua comorbiditate, ca frecvență, care se asociază cu surditatea brusc instalată deoarece în anumite condiții (variații ale presiunii arteriale, efort, tulburări de ritm cardiac etc.) facilitează scăderea fluxului sanguin cerebral, deci și a celui cohlear, ceea ce duce la tulburări funcționale prin apariția hipoxiei. Celelalte afecțiuni cardio-vasculare asociate (CIC, sechele de IMA, tulburări de ritm cardiac, sechele AVC) sunt secundare hipertensiunii și ateromatozei sistemice și prezența lor sugerează o vasculopatie, care afectează și vascularizația urechii interne. Toții pacienții incluși în studiu cu vârsta peste 50 ani au efectuat consulturi interdisciplinare de cardiologie și oftalmologie, în cadrul căruia s-a efectuat examenul fundului de ochi (cuantificarea leziunilor polului posterior al globului ocular constituie un marker al afectării microvascularizației retiniene, implicit și cohleare).

11. Repartiția pacienților din lotul A și B după disfuncțiile metabolice asociate :

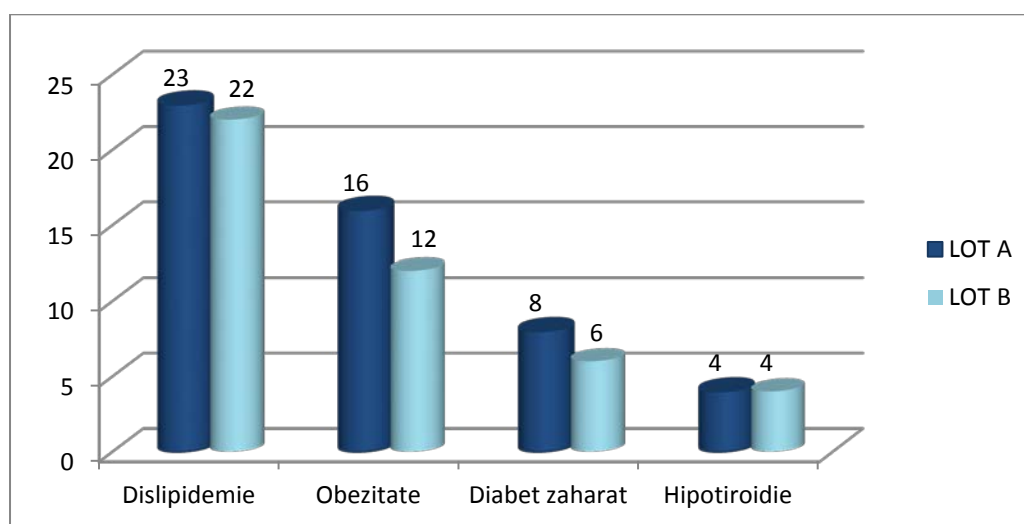


Figura nr. 11 – Distribuție după prezența bolilor metabolice LOT A și LOT B

Referitor la repartiția cazurilor studiate din lotul A și B după disfuncțiile metabolice asociate se constată că peste 55,55% din pacienții lotului studiat prezintă dislipidemie, tulburare metabolică majoră ce reprezintă un important factor aterogenetic, care determină îngustarea calibrului vascular și în felul acesta, scăderea debitului sanguin cu apariția consecutivă a hipoxiei tisulare. Creșterea fracției LDL-colesterol >100mg/dl, în detrimentul HDL-colesterol contribuie un factor aterogenetic important. Creșterea nivelului trigliceridelor induce o hipercoagulabilitate a sângelui, care predispune la tromboze în microcirculația cerebrală. Obezitatea este a doua disfuncție metabolică, ca frecvență, întâlnită în lotul studiat, dar rolul ei în etiopatogenia SBI, se datorează dislipidemiei asociate. Studiile au arătat asocierea obezității cu factori de risc ca fumatul și sedentarismul, toate contribuind la dezvoltarea și avansarea leziunilor de ateromatoză sistemică. Diabetul zaharat a fost întâlnit la 17,28% din cazurile studiate, și este considerat un important factor de risc în hipoacuzia

neurosenzorială prin microangiopatia vasculară și neuropatia asociată. Hipotiroidia, întâlnită în 9,87% din cazurile studiate, este o tulburare de etiologie autoimună cel mai frecvent, a cărei contribuție în producerea hipoacuziei neurosenzoriale brusc instalate este controversată.

12. Distribuția pacienților din loturile A și B în funcție de gradul recuperării auditive în momentul T1 și T2 :

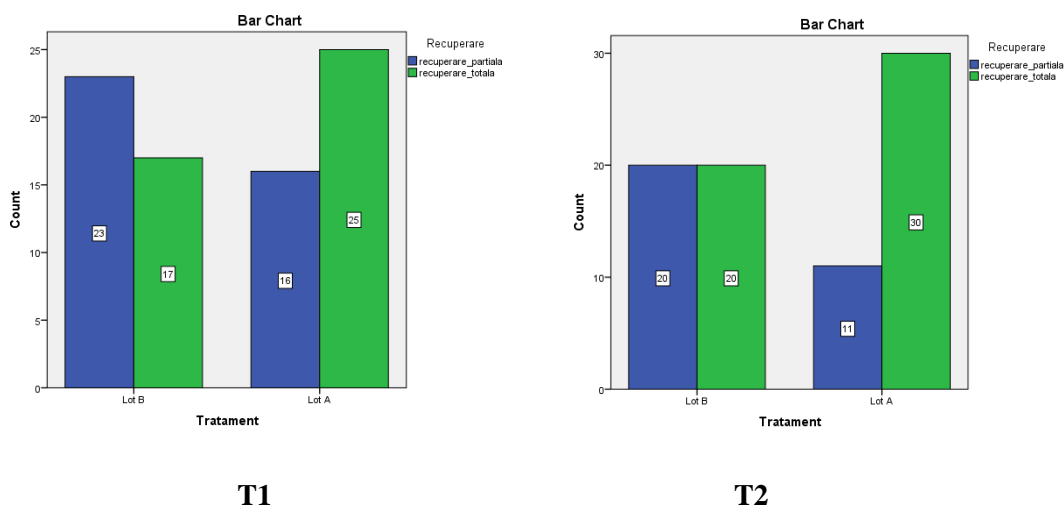


Figura nr. 12– Recuperare auditivă în momentele T1 și T2

În momentul T1, la finalul tratamentului perfuzabil, în lotul A 25 de pacienți (60,97%) au recuperat >30 dB audiometric, iar restul de 16 pacienți (39,03%) au avut o recuperare auditivă parțială. În momentul T1, la finalul tratamentului perfuzabil, în lotul B 17 de pacienți (42,5%) au recuperat >30 dB audiometric, iar restul de 23 pacienți (57,5%) au avut o recuperare auditivă parțială.

Testul hi-pătrat este de 0,096 >0,05, neavând semnificație statistică în momentul T1.

În momentul T2, la finalul studiului, în lotul A 30 de pacienți (73,17%) au recuperat >30 dB audiometric, iar restul de 11 pacienți (26,83%) au avut o recuperare auditivă parțială.

În momentul T2, la finalul studiului, în lotul B 20 de pacienți (50%) au recuperat >30 dB audiometric, iar restul de 20 pacienți (50%) au avut o recuperare auditivă parțială.

Testul hi-pătrat este de 0,032 < 0,05, având semnificație statistică în acest moment al studiului.

VIII.IV CONTRIBUȚII ȘI ELEMENTE ORIGINALE RELEVATE ÎN STUDIUL PREZENT

- ✓ Originalitatea studiului nostru constă în administrarea în schema terapeutică a unui factor proneurogenic exogen, hidrolizat din proteină din creier de porcină. Se sublinează o paradigmă nouă în protocoalele terapeutice moderne pentru microaccidentele acute vasculare sau agravate: factorii de creștere neurali. **Factorii de creștere neurali** sunt o abordare terapeutică modernă și promițătoare, prin efectele multimodale, dintre care menționăm: efectul neuroprotector, neurotrofic și neuroregenerativ. Experiența neurologică pe termen lung și interpretarea surdității brusc instalate ca fenomen neurogen, similar accidentului vascular cerebral ne-au permis o serie de analogii terapeutice aplicate în protocolul terapeutic.

- ✓ Până în momentul studiului nostru, protocoalele terapeutice erau centrate pe combaterea factorului vascular, cel mai incriminat în etiopatogenia surdității brusc instalate: terapia cortizonică, terapia vasodilatatoare etc. Pacienții lotului A au avut rezultate audiometrice finale superioare față de cei din lotul B, ($p=0,032$), având semnificație statistică în momentul T2, ceea ce ne sugerează o concluzie importantă a studiului nostru: se conturează o **nouă perspectivă în conduita terapeutică a surdității brusc instalate**, care vizează celula ciliată internă ischemiată, prin promovarea **mecanismelor cito-protectoare**.

- ✓ Rezultatele studiului cu relevanță statistică au demonstrat importanța consolidării tratamentului perfuzabil cu tratament medicamentos, în regim de dispensarizare ambulatorie din momentul externării. O concluzie semnificativă a studiului este **creșterea duratei tratamentului și a perioadei de urmărire audiologică** a pacientului cu surditate brusc instalată, putându-se obține în timp un număr mai mare al pacienților cu recuperare auditivă totală.

- ✓ În ceea ce privește abordarea terapeutică, dorim să subliniem **gradul înalt de personalizare al tratamentului aplicat** în funcție de schema medicamentoasă, durata tratamentului și evoluția curbei audiologice.

IX. CONCLUZII

1. Conform datelor din studiului actual (13,11 cazuri la 100.000 de locuitori) și din literatura de specialitate (17,76 la 100.000 de locuitori)[16], **incidența surdității brusc instalate** este în creștere progresivă anuală, prin augmentarea *factorilor de risc*: creșterea zgomotului ambiental și ocupațional, creșterea expunerii la fumat și creșterea consumului de alcool, stresul, alimentația hiperglucidică și hiperlipidică, sedentarismul, creșterea incidenței bolilor cardiovasculare, metabolice, neurologice și autoimune. [6,16]
2. În urma studiului, am raportat că incidența este crescută în **grupele de vârstă 40-69 ani**, iar **incidența maximă** s-a situat în **grupa de vârstă 50-59 ani**, pacienți activi sociali, iar datorită vârstei, majoritatea au avut factori de risc cardiovasculari.[26]
3. **Distribuția în funcție de gen** a cazurilor studiate corespunde cu o ușoară predominanță a sexului feminin (55,55% femei față de 44,45 % bărbați) . În ceea ce privește distribuția pacienților în funcție de gen nu s-a găsit o relevanță statistică, rezultate, care corespund cu cele din literatură, și susțin ideea că sexul pacientului nu este un factor de risc în apariția surdității brusc instalate. [5]
4. În cele două loturi studiate am avut o distribuție a pacienților de patru ori mai mare în mediul **urban** față de cel rural. Această distribuție explică importanța expunerii la factorii de risc din mediul urban în incidența sindromului de surditate brusc instalată. [13]
5. Particularitățile anatomice ale *microvascularizației urechii interne* pot explica localizarea unilaterală a sindromului și sensibilitatea cohleei în condițiile modificărilor de flux sanguin. În studiul efectuat nu am avut nici un caz de afectare bilaterală. [21]
6. În ceea ce privește gradul pierderii auditive, în lotul studiat s-a observat o predominanță a cazurilor de hipoacuzie neurosenzorială brusc instalată medie (48,14%), comparativ cu hipoacuzia neurosenzorială ușoară (21,95%) sau severă (24,69%). Pacienții cu hipoacuzii de peste 50 dB au reprezentat peste 75,3% din cazurile studiate, deoarece acești pacienți se prezintă mai repede la medic și datorită prezenței simptomatologiei de însoțire (vertij, acufene).
7. Pe cazurile studiate, atât la nivelul lotului A, cât și în lotul B se constată o **afectare** mai frecventă a **frecvențelor acute**, față de cele grave, ceea ce corespunde cu datele din literatură [13] și cu particularitățile microvascularizației urechii interne și, anume: paucitatea rețelei vasculare la nivelul turului bazal al cohleei față de restul cohleei, Acest lucru se transpune cu apariția hiatusului audiometric în dreptul frecvenței de 4000 Hz.
8. În studiul nostru am raportat o incidență de peste 50% a *bolilor cardiovasculare*, dintre care cel mai frecvent am întâlnit: *hipertensiunea arterială* în 39,50% din cazuri, cardiopatia ischemică cronică în 22,22% din cazuri, *ateromatoza carotidiană* în 23,45% din cazuri, *insuficiență venoasă periferică* în 38,27% din cazuri. Asocierea frecventă cu afecțiunile cardio-vasculare[23], surditatea brusc instalată poate fi considerată o *vasculopatie* și, de aceea, pentru a evalua starea vaselor cerebrale și a celor precerebrale ar trebui inclus în protocolul diagnostic obligatoriu ecografia

doppler cervicală și a examenul angio-RMN. Din aceleași considerente, surditatea brusc instalată poate fi echivalentul otologic al accidentului vascular cerebral și al angorului instabil cardiac. Accidentul retinian și accidentul cohlear pot premerge accidentul vascular cerebral și pot fi considerate factori de alertă. În acest sens, monitorizarea pacienților este recomandată să fie neurologică și ORL. [23]

9. Referitor la repartiția cazurilor studiate din lotul A și B după *disfuncțiile metabolice* asociate se constată că peste 55,55% din pacienții lotului studiat prezintă dislipidemie. Diabetul zaharat a fost întâlnit la 17,28% din cazurile studiate, și este considerat un important factor de risc în hipoacuzia neurosenzorială prin microangiopatia vasculară și neuropatia asociată. [23]
10. Una dintre etiologiile sindromului de surditate brusc instalate poate fi cea *infecțioasă, virală*. [11] În loturile studiate au fost 16 pacienți care au avut un episod de infecții de căi aeriene superioare respiratorii, în ultimele 10-14 zile dinaintea instalării hipoacuziei, reprezentând 19,75% din cazurile luate în studiu, dar prezența virusului în sânge a fost demonstrată doar în 7 cazuri, 8,64% din cazuri.
11. În loturile studiate, au fost 7 cazuri de *cauza tumorală*. Diagnosticul de suspiciune de tumoră de unghi ponto-cerebelos a fost ridicat de probele supraliminare, dar mai ales de potențialele evocate de trunchi cerebral care au indicat o diferență între latențele undelor JI- JV peste 4,3 ms. Diagnosticul de certitudine a fost stabilit de examenul RMN cerebral și stâncă temporală (ureche internă). Orice pacient care a suferit un episod de surditate brusc instalată îi este recomandat să efectueze examinarea RMN, indiferent dacă a recuperat total deficitul auditiv, fiind considerată metoda imagistică de cea mai înaltă acuratețe.
12. În ceea ce privește **protocolul de diagnostic** al sindromului de surditate brusc instalată: *audiograma tonală liminară* este *prima investigație*, pe baza căreia se pune diagnosticul, dar ea trebuie completată cu investigații, care ne ajută în stabilirea sediului lezional: probele supraliminare (SISI și TDT), otoemisiunile acustice și potențialele evocate auditive precoce (PEAP). Investigațiile imagistice reprezentate de *examenul RMN cu sau fără secvență angiografică și examinarea CT* a stâncii temporale și unghiului ponto-cerebelos, eventual cu administrarea substanței de contrast sunt necesare în stabilirea diagnosticului de certitudine. Examenul ecografic Doppler cervical este util în diagnosticul surdității brusc instalate de cauză vasculară.
13. Datorită progreselor înregistrate în **farmacoterapie**, tratamentul surdității brusc instalate rămâne un domeniu deschis, în care se pot realiza studii clinice.[1] Numărul de studii clinice referitoare la tratamentul surdității brusc instalate este insuficient. După decenii de multiple studii clinice și experimentale nu s-a ajuns către un protocol terapeutic, unanim acceptat, pentru tratamentul surdității brusc instalate. [6,7]
14. Schema terapeutică aplicată pacienților cu surditate brusc instalată din loturile studiate a fost **individualizată**[16], în funcție de comorbiditățile asociate, în funcție de istoricul fundamentat farmacologic și de terenul biologic al pacientului. Astfel: în cazul pacienților cu afecțiuni cardiovasculare schema terapeutică trebuie completată cu tratamentul cardiologic; în cazul pacienților diabetici se administrează antidiabetice orale sau insulinoterapie; în cazul pacienților hipotiroidieni se indică tratament de

substituție hormonală, iar la toți pacienții dislipidemici se recomandă tratament hipolipemiant, cu analiza și tratamentul sindromului antifosfolipidic.

15. Inflamația excesivă, indusă de ateromatoza vasculară, de expunerea la zgomot conduce la dezvoltarea unor multiple disfuncții de organ, dintre care putem menționa și hipoacuzia neurosenzorială. [14] Înțelegerea deplină a funcțiilor mediatorilor și receptorilor chimici implicați în etapa de rezoluție a inflamației poate conduce la descoperirea unor strategii terapeutice inovatoare pentru hipoacuzia neurosenzorială. În momentul actual, îmbunătățirea fazei de rezoluție a procesului inflamator cohlear este o modalitate de a proteja celula senzorială auditivă, de a accelera procesul de vindecare și reparare locală, toate acestea contribuind la prevenirea și ameliorarea disfuncției auditive. [24] **Mediatorii fazei de rezoluție a inflamației** pot constitui un punct de plecare pentru descoperirea unor noi remedii terapeutice în surditatea brusc instalată. [15,24]
16. Originalitatea studiului nostru constă în administrarea în schema terapeutică a unui factor proneurogenic exogen, hidrolizat din proteină din creier de porc. Se sublinează o paradigmă nouă în protocoalele terapeutice moderne pentru microaccidentele acute vasculare sau agravate: factorii de creștere neurali. [4,10] **Factorii de creștere neurali** sunt o abordare terapeutică modernă și promițătoare, prin efectele multimodale, dintre care menționăm: efectul neuroprotector, neurotrofic și neuroregenerativ. Experiența neurologică pe termen lung și interpretarea surdității brusc instalate ca fenomen neurogen, similar accidentului vascular cerebral ne-au permis o serie de analogii terapeutice aplicate în protocolul terapeutic. [1,10]
17. Tratamentul surdității brusc instalate este **multimodal** și ar trebui, pe lângă terapiile bine cunoscute în ziua de azi, adăugarea agenților anti-oxidanți, pentru rolul lor de neutralizare a radicalilor liberi, generați după expunerea la zgomot și ischemia vasculară cohleară. [11]
18. Factorul **timp** joacă un rol impotant în recuperarea auditivă după un episod de surditate brusc instalată idiopatică, reprezentând cel mai important **factor terapeutic și de prognostic**. [13,16]
19. **Tinnitusul** are o incidență crescută la nivelul ambelor loturi de pacienți studiați.[26] În cele din urmă nu există o corelație semnificativă statistică între intensitatea tinnitusului și severitatea hipoacuziei, nici între recuperarea auditivă și scăderea gradului de percepere a acufenelor. [5]
20. **Recuperarea auditivă** a fost superioară în rândul pacienților care **nu** au prezentat **vertij**, ceea ce sugerează că asocierea clinică a vertijului este un factor de prognostic negativ.[17]
21. Gradul recuperării auditive este doar parțial influențat de gradul pierderii auditive. În lotul de pacienți studiați am întâlnit numeroase cazuri cu hipoacuzii neurosenzoriale medii și severe, care au răspuns mult mai bine la tratament, datorită precocității instituirii tratamentului, decât în cazul celor cu hipoacuzii ușoare care au întârziat să se prezinte la medic. [13,26]

22. **Cea mai slabă recuperare auditivă** a fost în cazul **hipoacuziile severe** (22,22%), deoarece acest tip de hipoacuzie semnifică o afectare gravă a funcționalității cohleei. În plus, hipoacuziile severe au fost întâlnite, la pacienți cu **comorbidități asociate** care scad semnificativ rata recuperărilor.[26]
23. **Din punct de vedere al recuperării auditive în funcție de afectarea frecvențială:** dintre pacienții care au recuperat total în momentul T2, gradul recuperării auditive este de 50% pentru cei cu pierderi auditive pe frecvențele acute și de 72% pentru cei cu pierderi auditive pe frecvențele grave, constatându-se o mai **bună recuperare auditivă** pentru cei cu pierderi pe **frecvențele grave**.[6]
24. Un factor foarte important în răspunsul la terapie este **momentul prezentării la medic și inițierii tratamentului**. S-a evidențiat, atât din studiul actual cât și din literatura de specialitate că precocitatea începerii tratamentului este corelată direct cu rezultatele terapeutice optime. În cele două loturi, din distribuția pacienților după prezența recuperării auditive în funcție de *momentul prezentării la medic*, se constată că diagnosticarea și începerea tratamentului în primele 10 zile, prezintă rata cea mai bună de recuperare >50%.
25. Până în momentul studiului nostru, protocoalele terapeutice erau centrate pe combaterea factorului vascular, cel mai incriminat în etiopatogenia surdității brusc instalate: terapia cortizonică, terapia vasodilatatoare etc. Pacienții lotului A au avut rezultate audiometrice finale superioare față de cei din lotul B, ($p=0,032$), având semnificație statistică în momentul T2, ceea ce ne sugerează o concluzie importantă a studiului nostru: se conturează o **nouă perspectivă în conduita terapeutică a surdității brusc instalate**, care vizează celula ciliată internă ischemiată, prin promovarea **mecanismelor cito-protectoare**.
26. Rezultatele studiului cu relevanță statistică au demonstrat importanța consolidării tratamentului perfuzabil cu tratament medicamentos, în regim de dispensarizare ambulatorie din momentul externării. O concluzie semnificativă a studiului **este creșterea duratei tratamentului și a perioadei de urmărire audiologică** a pacientului cu surditate brusc instalată, putându-se obține în timp un număr mai mare al pacienților cu recuperare auditivă totală.
27. **Pe termen lung** s-au obținut **rezultate semnificative** din punct de vedere **statistic**: în momentul T2 al studiului, numărul pacienților (30 de pacienți) din lotul A recuperați în urma tratamentului efectuat a fost mai mare comparativ cu cei din lotul B (20 de pacienți).
28. În ceea ce privește abordarea terapeutică, dorim să subliniem **gradul înalt de personalizare al tratamentului aplicat** în funcție de schema medicamentoasă, durata tratamentului și evoluția curbei audiologice.

X. BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Antón Álvarez, BDNF modulation for the treatment of neurocognitive deficits and the prevention of dementia after TBI, 12th Congress of the Society for the Study of Neuroprotection and Neuroplasticity, October, 2016, Tbilisi, Georgia.
2. Ataman T, *Otologie*, Editura Tehnică, București; 2002, 12:605-609.
3. Ataman T, *Chirurgia Otologică*, Editura Științelor Medicale, București; 2007, 26: 394-417.
4. Băjenaru Ovidiu, Cerebral microcirculation in acute ischemic stroke, 12th Congress of the Society for the Study of Neuroprotection and Neuroplasticity, October, 2016, Tbilisi, Georgia
5. Bittar RSM, Oticia J, Zerati FE, Sudden hearing loss: A ten year outpatient experience, *The International Tinnitus Journal*; 2009, vol. 15, 2:196-202.
6. Byl F. M., Jr. Sudden hearing loss: eight years' experience and suggested prognostic table. 1984;94(5):647-661. doi: 10.1288/00005537-198405000-00014. [PubMed] [CrossRef]
7. Bohne B. A., Kimlinger M., Harding G. W. (2017). Time course of organ of Corti degeneration after noise exposure. *Hear. Res.* 344, 158-169. 10.1016/j.heares.2016.11.009 [PubMed] [Cross Ref]
8. Boron W., *Medical Physiology*, 2009, 389-400. Philadelphia.
9. Calarasu R., Ataman T., Zainea V. "Manual de patologie oto-rino-laringologica si chirurgie cervicofaciala" Autori:; Editia a II-a revazuta si adaugita , Editura Universitara Carol Davila, Bucuresti 2002, ISBN 973-8047-38-2.
10. Chopp Michael (USA), Multifactorial mechanisms of action of Cerebrolysin as an effective neurorestorative agent for stroke and neurological injury, 12th Congress of the Society for the Study of Neuroprotection and Neuroplasticity, October, 2016, Tbilisi, Georgia.
11. Cummings CW. *Cummings Otolaryngology. (2014) Head & Neck Surgery. 6th edition. Elsevier Mosby.*
12. Drosescu Paula, medic primar *Medicină Sportivă* Universitatea "Al.I.Cuza" Iași Facultatea de Educație Fizică și Sport. *Importanța antioxidanților în sănătate.*
13. Ganesan P., Kothandaraman P. P., Swapna S., Manchaiah V. A retrospective study of the clinical characteristics and post-treatment hearing outcome in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. 2017;7(1):p. 168. doi: 10.4081/audiore.2017.168. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef]
14. Gilroy D., De Maeyer R. (2015). New insights into the resolution of inflammation. *Semin.Immunol.* 27,161-168.10.1016/j.smim.2015.05.003 [PubMed] [Cross Ref]
15. Kalinec G., Lomberk G.,Urrutia R., Kalinec F.(2017). Resolution of Cochlear Inflammation: Novel Target for Preventing or Ameliorating Drug-, Noise- and Age-related Hearing Loss. *Front Cell Neurosci.* 2017; 11: 192. Published online 2017 Jul 7. doi: 10.3389/fncel.2017.00192 [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
16. Kim SH, Kim SJ, Im H, Kim TH, Song JJ, Chae SW. A Trend in Sudden Sensorineural Hearing Loss: Data from a Population-Based Study. *Audiol Neurootol.* 2018 Feb 20. 22 (6):311-6.

17. Lacour M. et al. Betahistine treatment in managing vertigo and improving vestibular compensation: Clarification Journal of Vestibular Research 23 (2013) 139–151
18. Loré JM. (2005) An Atlas of Head & Neck Surgery. 4th edition, Elsevier Saunders.
19. Lowthian J. A., Britt C. J., Rance G., Lin F. R., Woods R. L., Wolfe R., et al. . (2016). Slowing the progression of age-related hearing loss: rationale and study design of the ASPIRIN in HEARING, retinal vessels imaging and neurocognition in older generations (ASPREE-HEARING) trial. *Contemp. Clin. Trials* 46, 60–66. 10.1016/j.cct.2015.11.014 [PubMed] [Cross Ref]
20. Möller TB. (2007). Pocket Atlas of Sectional Anatomy: Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. 3rd. ed. Stuttgart; New York: Thieme.
21. Mudry A, Tange RA., The vascularization of the human cochlea: its historical background, *Acta Otolaryngol Suppl.* 2009;(561):3-16.
22. Neil Norton, Netter's Advanced Head And Neck Flash Cards, November 2016
23. Passamonti SM, Di Berardino F, Bucciarelli P, et al. Risk factors for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and their association with clinical outcome. *Thromb Res.* 2015 Jan 7
24. Perretti M. (2015). The resolution of inflammation: new mechanisms in pathophysiology open opportunities for pharmacology. *Semin. Immunol.* 27, 145–148. 10.1016/j.smim.2015.06.001 [PubMed] [Cross Ref]
25. Shereif H. Rezkalla, Robert A. Kloner, No-Reflow Phenomenon, *Circulation.* 2002;105:656-662
26. Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, et al, American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Clinical practice guideline: sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012 Mar. 146 (3 Suppl):S1-35.
27. Zainea Viorel, Popescu Cristian Radu (2010). Manual universitar „Otorinolaringologie” ISBN: 928-973-708-429-3 Editura Universitară Carol Davila, 2010
28. Zainea Viorel, Sarafoleanu C. „Tratat de chirurgie- Vol I, Otorinolaringologie si chirurgie cervico-facială”, Editia a II-a, ISBN: 978-973-27-2186-5 Editura Academiei Romane, 2012