

Grażyna Tacikowska¹, Krzysztof Kochanek^{1, 2},
Antoni Grzanka³, Adam Pilka²

¹ Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu, Warszawa

² Klinika Otolaryngologii Akademii Medycznej, Warszawa

³ Instytut Systemów Elektronicznych Politechniki Warszawskiej

Ocena wpływu intensywności bodźca na wielkość adaptacji słuchowej w badaniach ABR MLS

The effect of stimulus intensity on adaptation of ABR MLS

Słowa kluczowe: słuchowe potencjały pnia mózgu, ciągi maksymalnej długości, adaptacja.
Key words: auditory brainstem responses, maximum length sequences, adaptation.

Streszczenie

Dotychczasowe badania własne, w których analizowano adaptację słuchowych potencjałów pnia mózgu dla bardzo wysokich częstotliwości stymulacji z zastosowaniem techniki ciągów maksymalnej długości, wykazały, że wielkość adaptacji ocenianej przyrostem latencji fali V zmienia się dla różnych poziomów bodźca [Tacikowska (i in.) 1998]. W niniejszej pracy podjęto badania, których celem było wyjaśnienie przyczyny zmian wielkości adaptacji badanej z zastosowaniem bardzo dużych szybkości stymulacji w funkcji intensywności bodźca. Punktem wyjścia oceny zależności pomiędzy adaptacją i intensywnością bodźca była analiza funkcji: latencja – natężenie. Analizowano zmiany latencji fali V w zakresie intensywności 20-80 dB nHL dla następujących szybkości powtarzania bodźca: 31/s (metoda standardowa), 87/s, 190/s oraz 356/s (metoda MLS). Analiza przebiegu krzywej funkcji: latencja – natężenie wykazała, że wraz ze wzrostem częstotliwości stymulacji w sposób znamieny zmienia się kształt krzywej funkcji. Zmiana przebiegu krzywej: latencja – natężenie spowodowana jest większym wzrostem latencji fali V w rejonie średnich intensywności niż w rejonie niskich i wysokich poziomów bodźca. Wskazano prawdopodobne mechanizmy interakcji adaptacji i intensywności bodźca.

Summary

Our previous study, in which the adaptation of ABR was analysed using MLS method have revealed, that the amount of adaptation measured as a wave V latency shift has been changing for different stimulus levels [Tacikowska (and al.) 1998]. The purpose of the present study was to determine the basis for adaptation changes across stimulus intensity. For this the features of latency – intensity function were analyzed for the range of intensity levels from 20 to 80 dB nHL, for the following stimulus rates: 31/s (standard method) and 87/s, 190/s and 356/s (MLS method). The results have shown, that the increase of stimulus rate produces a change of course of latency – intensity curve. The change of latency – intensity curve shape is caused by greater latency shift for moderate intensities than for lower and higher stimulus levels. Probable mechanisms of the interaction of stimulus intensity with rate-induced adaptation are discussed.

Jednym z ważniejszych zadań nowoczesnej audiologii w dziedzinie badań obiektywnych jest opracowanie metody, która zwiększy czułość i specyficzność badania słuchowych potencjałów pnia mózgu (ang. *auditory brainstem responses* – ABR) w stosunku do niewielkich zmian pozaślimakowych. Sugeruje się, że metodą taką może być badanie adaptacji ABR, w którym stosuje się bardzo wysokie częstotliwości powtarzania bodźca (> 100/s) z wykorzystaniem techniki stymulacji za pomocą ciągów maksymalnej długości (ang. *maximum length sequences* – MLS) [Burkard 1990; Thorthon, Slaven 1993]. Test adaptacyjny w badaniach ABR polega na porównaniu parametrów odpowiedzi (najczęściej latencji fali V) wywoływanych bodźcami o wysokiej i niskiej częstotliwości powtarzania, co stanowi podstawę różnicowania ubytków słuchu typu ślimakowego i pozaślimakowego. A zatem miarę wielkości adaptacji w takim teście stanowi wartość przyrostu latencji fali V spowodowanego wzrostem częstotliwości stymulacji. Wyniki dotychczasowych badań własnych adaptacji techniką ABR MLS, w których stosowano różne poziomy stymulacji, wykazały, że wielkość adaptacji zmienia się w funkcji intensywności bodźca [Tacikowska (i in.) 1998]. Przyrosty latencji fali V zwiększają się wraz ze wzrostem intensywności, osiągając największe wartości w zakresie 40-60 dB nHL, a następnie maleją dla poziomów bodźca 70 i 80 dB nHL. Obserwacja ta jest oryginalna z uwagi na fakt, że w dotychczasowych badaniach innych autorów, w których stosowano częstotliwości stymulacji dostępne w standardowej technice uśredniania (tzn. do 100/s), wielkość przyrostów latencji fali V nie zależała od natężenia bodźca [np. Don 1977; Paludetti (i in.) 1983; Weber, Fujikawa 1977].

Wobec powyższej obserwacji w niniejszej pracy podjęto próbę wskazania prawdopodobnych mechanizmów leżących u podstaw związku między intensywnością bodźca a wielkością adaptacji. Punktem wyjścia oceny zależności pomiędzy adaptacją spowodowaną wzrostem częstotliwości stymulacji a intensywnością bodźca była analiza funkcji: latencja – natężenie. W porównaniu z pracą opublikowaną w 1998 r. [Tacikowska (i in.) 1998] rozszerzono zakres intensywności do 20 dB nHL, a skok tłumika w zakresie intensywności 40-70 dB nHL wynosił 5 dB.

I. MATERIAŁ I METODA

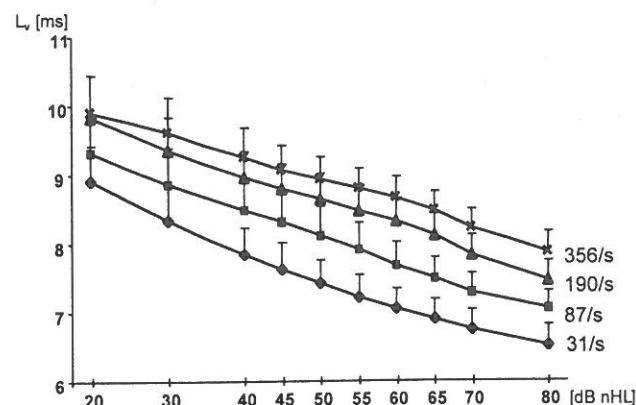
W badaniach uczestniczyło 14 osób o słuchu normalnym (osiem kobiet i pięciu mężczyzn, liczba uszu $n = 21$) w wieku 15-26 lat (średnia wynosiła $21 \pm 2,4$ roku), u których próg słyszenia w zakresie częstotliwości audiometrycznych 250-8000 Hz nie przekraczał 15 dB HL. Badanie otoskopowe oraz wyniki obiektywnych badań słuchu za pomocą audiometrii impedancyjnej, otoemisji zniekształceń nieliniowych ślimaka oraz klasycznych odpowiedzi pnia mózgu były prawidłowe. Ponadto wywiady w kierunku zaburzeń słuchu i chorób ucha oraz narażenia na hałas przemysłowy były negatywne.

Rejestracje słuchowych potencjałów wywołanych pnia mózgu wykonywano jednokanałowo za pomocą polskiego systemu do badań elektrofizjologicznych słuchu „Eptest”, wyposażonego w program do rejestracji odpowiedzi techniką MLS. Pasma wzmacniacza biologicznego wynosiło 200-2000 Hz. W badaniach stosowano bodziec typu „trzask”, otrzymywany przez pobudzenie słuchawki TDH 39 prostokątnym impulsem elektrycznym o czasie trwania 100 μ s i polaryzacji ujemnej.

Procedura obejmowała rejestracje metodą standardową (ABR STD) z częstotnością powtarzania bodźca 31/s, a następnie techniką MLS (ABR MLS) dla średnich częstotliwości stymulacji: 87, 190 i 356/s (maksymalna częstotliwość stymulacji wynosiła odpowiednio: 152, 333, 667/s, a wielkość minimalnego odstępu międzybodźcowego: 6.6, 3 oraz 1.5 ms). Rejestracje prowadzono metodą szeregu natężeniowego w zakresie 80-20 dB nHL ze skokiem tłumika wynoszącym 10 i 5 dB. W badaniach ABR STD czas analizy odpowiedzi wynosił 10 ms, a liczba uśrednień – 1000, natomiast w badaniach ABR MLS czas analizy odpowiedzi był stały dla wszystkich częstotliwości powtarzania bodźca i wynosił 20 ms, a liczba uśrednień – 2000.

II. WYNIKI

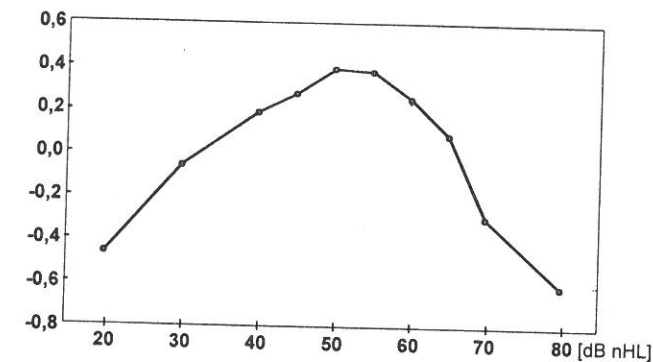
Na rys. 1 przedstawiono wykresy funkcji: latencja – natężenie wyznaczone dla różnych częstotliwości stymulacji. Dla standardowej częstotliwości stymulacji (31/s) wykres przedstawia się w sposób typowy: w zakresie niskich intensywności zmiany latencji są większe, a zatem nachylenie wykresu jest większe niż w zakresie wysokich intensywności – funkcja ma przebieg charakterystyczny dla wykresu funkcji logarytmicznej. Dla wysokich częstotliwości stymulacji natomiast zmienia się kształt krzywej funkcji: obserwuje się większy wzrost latencji fali V w rejonie średnich intensywności niż w rejonie niskich i wysokich poziomów bodźca, co powoduje wrażenie, że wykres funkcji jest uwypuklony do góry.



Rys. 1. Średnie wykresy funkcji: latencja – natężenie wyznaczone dla poszczególnych częstości powtarzania trzasku

Szczegółowej analizy statystycznej zmian kształtu krzywej funkcji wnoszonych przez wzrost częstości stymulacji dokonano na podstawie średniej ważonej wartości zmierzonych u poszczególnych osób. W pierwszym kroku wyznaczono wspólny kształt krzywej: latencja – natężenie dla częstości stymulacji 31/s, który jest średnią ważoną krzywych zmierzonych u poszczególnych osób. Dopasowany kształt wspólny krzywej dla częstości 31/s odjęto od krzywych dla wyższych częstości stymulacji wyznaczonych dla indywidualnych przypadków. W ten sposób otrzymano tzw. przebiegi resztkowe, którym odpowiada obserwowane „uwypuklenie” wykresu ku górze w każdym indywidualnym przypadku. Następnie, podobnie jak w przypadku wspólnej krzywej dla częstości 31/s, wyznaczono na podstawie przebiegów resztkowych wyważony kształt poprawki o amplitudzie określonej przez parametr L , który opisuje zmianę kształtu krzywej funkcji spowodowaną wzrostem częstości stymulacji. Ma on charakter narastający wraz ze wzrostem szybkości stymulacji i jest największy przy wzroście szybkości stymulacji z 31 do 87 i 190/s (tab. 1).

Na rys. 2 przedstawiono wykres wartości poprawek wnoszonych przez wzrost częstości stymulacji do kształtu funkcji: latencja – natężenie wyznaczonej dla częstości 31/s. Kształt wykresu potwierdza uwypuklenie wykresu: latencja – natężenie obserwowane dla wyższych częstości stymulacji. Z analizy wykresu wynika, że zmiana kształtu krzywej (największe zmiany latencji w stosunku do latencji dla częstości 31/s) dotyczy przede wszystkim rejonu intensywności 40-60 dB nHL.



Rys. 2. Wykres wartości poprawek wnoszonych przez wzrost szybkości stymulacji do kształtu funkcji: latencja – natężenie wyznaczonej dla częstości 31/s

Tab. 1. Średnie wartości poprawki R wnoszonej przez wzrost częstości stymulacji

Częstość stymulacji	31/s	86/s	190/s	356/s
Zmiana wnoszona przez wzrost częstości stymulacji L [ms]	0,009	0,25	0,31	0,34

III. DYSKUSJA

Wyniki niniejszej pracy wykazały, że dla wysokich częstości stymulacji zmienia się kształt krzywej funkcji: latencja – natężenie, co jest bezpośrednią przyczyną różnic wielkości przyrostów latencji fali V dla różnych intensywności bodźca stwierdzanych we wcześniejszych badaniach [Tacikowska (i in.) 1998]. Na podstawie powyższych obserwacji wysunięto hipotezę, że adaptacja związana ze wzrostem częstości stymulacji może być w interakcji z czynnikami, które odpowiadają za zmiany latencji spowodowane zmianą intensywności bodźca. Dla wysokich szybkości stymulacji latencja fali V jest wypadkową mechanizmów adaptacji oraz intensywności, co powoduje zmiany kształtu wykresu w rejonie średnich intensywności. Gdyby między adaptacją a intensywnością bodźca występowało zjawisko addytywności, to dla wyższych szybkości stymulacji wykres funkcji przesunąłby się do góry w każdym punkcie o stały wektor. Ponieważ takiego efektu nie obserwowano, można przypuszczać, że dochodzi do interakcji tych dwóch czynników latencji.

Najważniejszymi czynnikami determinującymi latencję fali V wraz ze zmianą intensywności bodźca jest zmiana miejsca pobudzenia na błonie podstawnej oraz szybkość narastania postsynaptycznego potencjału pobudzającego (ang. *excitatory*

postsynaptic potential – EPSP) [Möller 1981]. Dla wysokich poziomów stymulacji odpowiedź zdominowana jest przez aktywność zakrętu podstawnego, natomiast dla niskich poziomów miejsce generacji odpowiedzi przesuwa się w kierunku zakrętów szczytowych [Don (i in.) 1998; Elberling 1979]. Z punktu widzenia badań elektrofizjologicznych i techniki stosowanej przy rejestracji słuchowych potencjałów wywołanych różne rejony ślimaka wykazują inną wrażliwość na czynnik desynchronizujący [Kramer, Teas 1982; Möller 1991].

Wzrost intensywności powoduje wzrost (w sposób nieliniowy) liczby uwalnianych pęcherzyków przekąźnika, szybsze narastanie EPSP i skrócenie latencji fali V [Möller 1981]. Wzrost częstości stymulacji limituje z kolei zależne od czasu mechanizmy związane z konwersją i reaktywacją receptorów postsynaptycznych oraz „krążeniem” (w tym wtórnym wychwytem) neuroprzekąźnika, ograniczając jego aktywną pulę [Eggermont 1985], czyli z punktu widzenia szybkości narastania EPSP wzrost częstości stymulacji pozostaje w opozycji do wzrostu intensywności bodźca.

Efekt wpływu czynnika desynchronizującego zależy również od liczby pobudzonych włókien nerwu słuchowego oraz częstości wyładowań w pojedynczych włóknach. Redukcja częstości wyładowań w pojedynczych włóknach nerwowych powoduje wzrost znaczenia spontanicznych fluktuacji aktywności, spadek synchronizacji i wydłużenie latencji odpowiedzi złożonej [Eggermont, Spoor 1973]. Mniejsza liczba aktywnych włókien z kolei powoduje, że prawdopodobieństwo fluktuacji i jej rozrzut zmniejszają się, a co za tym idzie desynchronizacja ma mniejsze znaczenie [Eggermont, Odenthal 1974].

Zmiana intensywności bodźca obok zmiany miejsca pobudzenia na błonie podstawnej niesie z sobą również zmianę wielkości obszaru pobudzonej błony podstawnej, jak również wiąże się ze zmianą częstości wyładowań w pojedynczych włóknach nerwu słuchowego.

Biorąc pod uwagę powyższe mechanizmy, w rozważaniach nad związkiem adaptacji oraz intensywności bodźca można założyć, że adaptacja jako czynnik desynchronizujący w różnym stopniu „ujawni się” dla niskich, średnich i wysokich intensywności stymulacji. Dla bardzo wysokich poziomów bodźca odpowiedź zależna jest od aktywności dużej grupy wysokoczęstotliwościowych włókien zakrętu podstawnego, generowana jest w bardzo krótkim czasie w fazie włączenia bodźca i jest bardzo dobrze zsynchronizowana. Również częstość wyładowań pojedynczych włókien nerwowych jest bardzo wysoka. W związku z tym prawdopodobieństwo przypadkowych fluktuacji latencji pojedynczych włókien nerwu słuchowego jest niewielkie i odpowiedź jest bardzo stabilna. Adaptacja ma niewielki wpływ na latencję fali V.

Dla niskich intensywności aktywacja dotyczy bardzo niewielkiej populacji włókien (mały obszar pobudzenia i luźne rozłożenie jednostek neuronalnych w zakręcie szczytowym), a zatem możliwość czasowego rozrzutu aktywności poje-

dynczych jednostek jest ograniczona. Można przypuszczać, że dla niskich intensywności procesy związane z krążeniem mediatora i aktywacja receptorów postsynaptycznych są na tyle minimalne, że efekt wzrostu częstości stymulacji nie ujawnia się. Warto również zauważyć, że dla niskich intensywności bodźca, gdzie latencja fali V jest i tak stosunkowo długa (np. dla częstości 190 i 356/s oraz poziomu 20 dB osiągnęła ona blisko 10 ms), nie jest możliwe dodatkowe istotne jej wydłużenie. Potencjał postsynaptyczny jest zjawiskiem zdefiniowanym w czasie, czas jego narastania musi być ograniczony, w przeciwnym wypadku odpowiedź „rozmyje się”.

W końcu, dla średnich intensywności, biorąc pod uwagę powyższe mechanizmy, adaptacja znajduje najlepsze warunki, aby spowodować zmiany latencji. Dla tego zakresu intensywności jest mniejsza synchronizacja, a z drugiej strony jest jeszcze dostatecznie duża liczba pobudzonych włókien, a zatem większa możliwość spontanicznych fluktuacji latencji. W przeciwieństwie do niskich intensywności procesy związane z krążeniem mediatora i aktywacja receptorów postsynaptycznych, a zatem i szybkość EPSP są już na tyle istotne, że efekt wzrostu częstości zaznacza się w większym stopniu.

Podsumowując powyższe rozważania, można przypuszczać, że zmiany latencji fali V obserwowane dla wysokich częstości stymulacji są wynikiem interakcji adaptacji oraz intensywności. W mechanizmie interakcji każdy z obu czynników, z punktu widzenia wpływu na latencje fali V, ma swoją wagę, która zmienia się dla różnych poziomów stymulacji. Dla wysokich natężeń czynnikiem decydującym o latencji jest intensywność. Dla średnich poziomów bodźca znaczenie intensywności maleje, co umożliwia ujawnienie się większego wpływu adaptacji. W końcu dla niskich poziomów stymulacji mechanizmy wpływu intensywności i adaptacji na latencję fali V występują w minimalnym stopniu, tak że interakcja obu czynników jest bardzo niewielka.

Bibliografia

- Burkard R., Shi Y., Hecox K. [1990]. A comparison of maximum length and Legendre sequences for derivation of brain-stem auditory-evoked responses at rapid rates of stimulation. „Journal of the Acoustical Society of America” 87, 1656-1664.
- Don M., Allen A. R., Starr A. [1977]. Effects of click rates on the latency of the auditory brainstem responses in humans. „Annales of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology” 86, 186-195.
- Don M., Ponton C., Eggermont J. [1998]. The effects of sensory hearing loss on cochlear filter on cochlear filter times estimated from auditory brainstem response latencies. „Journal of the Acoustical Society of America” 104, 4, 2280-2289.
- Eggermont J. [1985]. Peripheral auditory adaptation and fatigue: A model oriented review. „Hearing Research” 18, 57-71.

- Eggermont J., Odenthal D. [1974]. Electrophysiological investigation of human cochlea: Recruitment, masking and adaptation. „Audiology” 13, 1-22.
- Eggermont J., Spoor A. [1973]. Cochlear adaptation in guinea pigs: A quantitative description. „Audiology” 12, 193-220.
- Elberling C. [1979]. Auditory electrophysiology: Spectral analysis of cochlear and brain stem evoked potentials. „Scandinavian Audiology” 8, 57-64.
- Kramer S., Teas D. [1982]. Forward masking of auditory nerve (N1) and brainstem (wave V) responses in humans. „Journal of the Acoustical Society of America” 72, 3, 795-803.
- Möller A. [1981]. Neural delay in the ascending auditory pathway. „Experimental Brain Researches” 43, 93-100.
- Möller A., Iho H. [1991]. Compound action potentials recorded from the intracranial part of the auditory Nerve in Man: Effects of stimulus intensity and polarity. „Audiology” 30, 142-163.
- Paludetti G., Maurizi M., Ottaviani F. [1983]. Effects of stimulus repetition rate on the auditory brainstem responses (ABR). „American Journal of Otolaryngology” 4, 226-234.
- Tacikowska G., Kochanek K., Janczewski G., Skarżyński H., Piłka A., Zając J., Jaśkiewicz M. [1998]. Zmiany latencji fali V słuchowych potencjałów wywołanych pnia mózgu rejestrowanych techniką ciągów maksymalnej długości – MLS w funkcji częstości powtarzania bodźca i jego intensywności. „Audiofonologia” 13, 159-171.
- Thornton A. R. D., Slaven A. [1993]. Auditory brainstem responses recorded at fast stimulation rates using maximum length sequences. „British Journal of Audiology” 27, 205-210.
- Weber B., Fujikawa S. [1977]. Brainstem evoked responses (BER) audiometry at various stimulus presentation rates. „Journal of American Audiology Society” 2, 182-184.