

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

No 3 (144) Март 2007

ТБИЛИСИ-NEWYORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 3 (144), 2007

*This issue is dedicated to the international conference
“German-Georgian Collaboration in the Field of Biomedical Sciences”*

The editors of the issue: Karaman Pagava, Zurab Kevanishvili

*Журнал посвящается Международной конференции
“Немецко-Грузинское сотрудничество в области биомедицинской науки”*

Редакторы номера: Пагава К.И., Кеванишвили З.Ш.

**ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
ТБИЛИСИ-НЬЮ-ЙОРК**

“**Georgian Medical News**” is a Georgian-Russian-English-German monthly journal and carries original scientific articles on medicine and biology, which are of experimental, theoretical and practical character.

“**Georgian Medical News**” is a joint publication of GMN Editorial Board and The International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (U.S.A.).

“**Georgian Medical News**” is included in the international system of medical information “MEDLINE” which represents the central electronic database of the world medical scientific literature. The journal is stored in the funds of US national library. It is listed in the catalogue of The Central Scientific-Medical Public Library of Russian Federation and world-wide catalogues: “*Ulrich’s International Periodicals Directory*” and “*Medical and Health Care Serials in Print*”. Articles from the bulletin are under review of *scientific and technological informative journal of the Russian Academy of Sciences*.

“**Georgian Medical News**” - ежемесячный научно-медицинский рецензируемый журнал, в котором на русском, английском и немецком языках публикуются оригинальные научные статьи экспериментального, теоретического и практического характера в области медицины и биологии, статьи обзорного характера, рецензии; периодически печатается информация о проведенных научных мероприятиях, новшествах медицины и здравоохранения.

“**Georgian Medical News**” является совместным изданием с Международной Академией Наук, Образования, Искусств и Естествознания (IASEIA) США.

“**Georgian Medical News**” включен в международную систему медицинской информации “MEDLINE”, которая является центральной электронной базой данных мировой медицинской научной литературы. Журнал хранится в фондах библиотеки конгресса США; входит в каталог Государственной Центральной научно-медицинской библиотеки Российской Федерации и Всемирные каталоги *Ulrich’s International Periodicals Directory* и *Medical and Health Care Serials in Print*. Статьи из журнала реферированы в реферативном журнале *Всероссийского института научной и технической информации Российской академии наук (ВИНИТИ РАН)* и хранятся в его базе данных по медицине.

“**Georgian Medical News**” - არის ყოველთვიური სამეცნიერო სამედიცინო რეცენზირებადი ჟურნალი, რომელშიც რუსულ, ინგლისურ და გერმანულ ენებზე ქვეყნდება ექსპერიმენტული, თეორიული და პრაქტიკული ხასიათის ორიგინალური სამეცნიერო სტატიები მედიცინისა და ბიოლოგიის სფეროში, მიმოხილვითი ხასიათის სტატიები, რეცენზიები.

“**Georgian Medical News**” წარმოადგენს ერთობლივ გამოცემას აშშ-ის მეცნიერების, განათლების, ინდუსტრიის, ხელოვნებისა და ბუნებისმეტყველების საერთაშორისო აკადემიასთან (IASEIA) ერთად.

“**Georgian Medical News**” შეყვანილია სამედიცინო ინფორმაციის საერთაშორისო სისტემა “MEDLINE”-ში, რომელიც წარმოადგენს მსოფლიოს სამედიცინო სამეცნიერო ლიტერატურის ცენტრალურ ელექტრონულ მონაცემთა ბაზას. ინახება აშშ-ის კონგრესის ბიბლიოთეკის ფონდებში; შესულია რუსეთის ფედერაციის სახელმწიფო ცენტრალური სამეცნიერო ბიბლიოთეკის კატალოგსა და საერთაშორისო კატალოგებში “*Ulrich’s International Periodicals Directory*” და “*Medical and Health Care Serials in Print*”. ჟურნალში გამოქვეყნებული სტატიები რეფერირდება *რუსეთის მეცნიერებათა აკადემიის სამეცნიერო და ტექნიკური ინფორმაციის ინსტიტუტის* რეფერატულ ჟურნალში და ინახება მედიცინის მონაცემთა ბაზაში.

МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

Ежемесячный совместный грузино-американский научный электронно-печатный журнал Агентства
медицинской информации Ассоциации деловой прессы Грузии,
Академии медицинских наук Грузии, Международной Академии Наук, Индустрии,
Образования и Искусств США.
Издается с 1994 г. Распространяется в СНГ, ЕС и США

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Лаури Манагадзе

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Нино Микаберидзе

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Игумен Адам - Вахтанг Ахаладзе, Нелли Антелава, Тенгиз Ахметели,
Лео Бокерия, Николай Гонгадзе, Палико Кинтраиа, Теймураз Лежава,
Джианлуиджи Мелотти, Караман Пагава, Николай Пирцхалаишвили,
Вальтер Стакл, Фридон Тодуа, Кеннет Уолкер, Рамаз Хецуриани,
Рудольф Хохенфеллнер, Рамаз Шенгелия

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Михаил Бахмутский (США), Александр Геннинг (Германия),
Амиран Гамкрелидзе (Грузия), Константин Кипиани (Грузия),
Георгий Кавтарадзе (Грузия), Георгий Камкамидзе (Грузия),
Паата Куртанидзе (Грузия), Вахтанг Масхулия (Грузия),
Тенгиз Ризнис (США), Дэвид Элуа (США)

Website:

www.geomednews.org

www.viniti.ru

The International Academy of Sciences, Education, Industry & Arts. P.O.Box 390177,
Mountain View, CA, 94039-0177, USA. Tel/Fax: (650) 967-4733

Версия: печатная. **Цена:** свободная.

Условия подписки: подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

По вопросам подписки обращаться по тел.: 93 66 78.

Контактный адрес: Грузия, 380077, Тбилиси, ул.Асатиани 7, IV этаж,
тел.: 995(32) 39 37 76, 995(32)225418,394782,

Fax:+995(32)225418, e-mail: ninomikaber@hotmail.com; nikopir@aol.com; gmn@caucasus.net

По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: 8(99) 97 95 93

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

© 2001. The International Academy of Sciences,
Education, Industry & Arts (USA)

GEORGIAN MEDICAL NEWS

Monthly Georgia-US joint scientific journal published both in electronic and paper formats of the Agency of Medical Information of the Georgian Association of Business Press; Georgian Academy of Medical Sciences; International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (USA).

Published since 1994. Distributed in NIS, EU and USA.

SCIENTIFIC EDITOR

Lauri Managadze

EDITOR IN CHIEF

Nino Mikaberidze

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

Hegumen Adam - Vakhtang Akhaladze, Nelly Antelava, Tengiz Akhmeteli, Leo Bokeria, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner, Ramaz Khetsuriani, Paliko Kintraia, Teymuraz Lezhava, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava, Nicholas Pirtskhalaishvili, Ramaz Shengelia, Walter Stackl, Pridon Todua, Kenneth Walker

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Michael Bakhmutsky (USA), Alexander Gunning (Germany), Amiran Gamkrelidze (Georgia), Konstantin Kipiani (Georgia), Giorgi Kavtaradze (Georgia), Giorgi Kamkamidze (Georgia), Paata Kurtanidze (Georgia), Vakhtang Maskhulia (Georgia), Tengiz Riznis (USA), David Elua (USA)

CONTACT ADDRESS IN TBILISI Tbilisi, Georgia 380077

GMN Editorial Board
7 Asatiani Street, 4th Floor

Phone: 995 (32) 39-37-76
995 (32) 22-54-18
995 (32) 39-47-82

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

D. & N. COM., INC.
111 Great Neck Road
Suite # 208, Great Neck,
NY 11021, USA

Phone: (516) 487-9898
Fax: (516) 487-9889

Fax: 995 (32) 22-54-18

WEBSITE

www.geomednews.org
www.viniti.ru

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

1. Статья должна быть представлена в двух экземплярах, на русском или английском языках, напечатанная через полтора интервала на одной стороне стандартного листа с шириной левого поля в три сантиметра. Используемый компьютерный шрифт - **Times New Roman (Кириллица)**, размер шрифта - **12**. К рукописи, напечатанной на компьютере, должна быть приложена дискета со статьёй. Файл следует озаглавить латинскими символами.

2. Размер статьи должен быть не менее пяти и не более десяти страниц машинописи, включая указатель и резюме.

3. В статье должны быть освещены актуальность данного материала, методы и результаты исследования и аспекты их обсуждения.

При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны указывать вид и количество экспериментальных животных, применявшиеся методы обезболивания и усыпления (в ходе острых опытов).

4. Таблицы необходимо представлять в печатной форме. Фотокопии не принимаются. **Все цифровые, итоговые и процентные данные в таблицах должны соответствовать таковым в тексте статьи.** Таблицы и графики должны быть озаглавлены.

5. Фотографии должны быть контрастными и обязательно представлены в двух экземплярах. Рисунки, чертежи и диаграммы следует представлять четко выполненные тушью; фотокопии с рентгенограмм - в позитивном изображении.

На обороте каждого рисунка карандашом указывается его номер, фамилия автора, сокращённое название статьи и обозначаются верхняя и нижняя его части.

Подписи к рисункам составляются обязательно на отдельном листе с указанием номеров рисунков. В подписях к микрофотографиям следует указывать степень увеличения через окуляр или объектив и метод окраски или импрегнации срезов.

6. Фамилии отечественных авторов приводятся в статье обязательно вместе с инициалами, иностранных - в иностранной транскрипции; в скобках должен быть указан соответствующий номер автора по списку литературы.

7. В конце каждой оригинальной статьи должен быть приложен библиографический указатель основных по данному вопросу работ, использованных автором. Следует указать порядковый номер, фамилию и инициалы автора, полное название статьи, журнала или книги, место и год издания, том и номер страницы.

В алфавитном порядке указываются сначала отечественные, а затем иностранные авторы. Указатель иностранной литературы должен быть представлен в печатном виде или написан от руки четко и разборчиво тушью.

8. Для получения права на публикацию статья должна иметь от руководителя работы или учреждения визу и сопроводительное отношение, написанные или напечатанные на бланке и заверенные подписью и печатью.

9. В конце статьи должны быть подписи всех авторов, полностью приведены их фамилии, имена и отчества, указаны служебный и домашний номера телефонов и адреса или иные координаты. Количество авторов (соавторов) не должно превышать пяти человек.

10. К статье должны быть приложены краткое (на полстраницы) резюме на английском и русском языках (включающее следующие разделы: вступление, материал и методы, результаты и заключение) и список ключевых слов (key words).

11. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи. Корректурa авторам не высылается, вся работа и сверка проводится по авторскому оригиналу.

12. Недопустимо направление в редакцию работ, представленных к печати в иных издательствах или опубликованных в других изданиях.

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

Please note, materials submitted to the Editorial Office Staff are supposed to meet the following requirements:

1. Articles must be provided with a double copy, in English or Russian languages and typed or computer-printed on a single side of standard typing paper, with the left margin of 3 centimeters width, and 1.5 spacing between the lines, typeface - **Times New Roman (Cyrillic)**, print size - 12 (referring to Georgian and Russian materials).

With computer-printed texts please enclose a diskette carrying the same file titled with Latin symbols.

2. Size of the article, including index and resume, must be at least 5 pages and not exceed the limit of 10 pages of typed or computer-printed text.

3. Submitted material must include a coverage of a topical subject, research methods, results, and review.

Authors of the scientific-research works must indicate the number of experimental biological species drawn in, list the employed methods of anesthetization and soporific means used during acute tests.

4. Tables must be presented in an original typed or computer-printed form, instead of a photocopied version. Numbers, totals, percentile data on the tables must coincide with those in the texts of the articles. Tables and graphs must be headed.

5. Photographs are required to be contrasted and must be submitted with doubles. Please number each photograph with a pencil on its back, indicate author's name, title of the article (short version), and mark out its top and bottom parts. Drawings must be accurate, drafts and diagrams drawn in Indian ink (or black ink). Photocopies of the X-ray photographs must be presented in a positive image.

Accurately numbered subtitles for each illustration must be listed on a separate sheet of paper.

In the subtitles for the microphotographs please indicate the ocular and objective lens magnification power, method of coloring or impregnation of the microscopic sections (preparations).

6. Please indicate last names, first and middle initials of the native authors, present names and initials of the foreign authors in the transcription of the original language, enclose in parenthesis corresponding number under which the author is listed in the reference materials.

7. Each original article must have in its closing a list of source materials used by the author, which must include only the basic works on the given issue, numbered in succession, with indication of the last names and first and middle initials of the authors, names of periodicals, titles of the articles or books, place and year of edition, volume and page numbers.

List first the native authors, and then the foreign ones alphabetically. The index of foreign literature must be typed, computer-printed or legibly hand-written in Indian or black ink.

8. To obtain the rights of publication articles must be accompanied by a visa from the project instructor or the establishment, where the work has been performed, and a reference letter, both written or typed on a special signed form, certified by a stamp or a seal.

9. Articles must be signed by all of the authors at the end, and they must be provided with a list of full names, office and home phone numbers and addresses or other non-office locations where the authors could be reached. The number of the authors (co-authors) must not exceed the limit of 5 people.

10. Articles must have a short (half page) abstract in English and Russian (including the following sections: introduction, material and methods, results and conclusions) and a list of key words.

11. Editorial Staff reserves the rights to cut down in size and correct the articles. Proof-sheets are not sent out to the authors. The entire editorial and collation work is performed according to the author's original text.

12. Sending in the works that have already been assigned to the press by other Editorial Staffs or have been printed by other publishers is not permissible.

**Articles that Fail to Meet the Aforementioned
Requirements are not Assigned to be Reviewed.**

ავტორთა საქურაღებოდ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დავიცვათ შემდეგი წესები:

1. სტატია უნდა წარმოადგინოთ 2 ცალად, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე, დაბეჭდილი სტანდარტული ფურცლის 1 გვერდზე, 3სმ სიგანის მარცხენა ველისა და სტრიქონებს შორის 1,5 ინტერვალის დაცვით. გამოყენებული კომპიუტერული შრიფტი Times New Roman (Кириллица); შრიფტის ზომა – 12. სტატიას თან უნდა ახლდეს დისკეტი სტატიით. ფაილი დაასათაურეთ ლათინური სიმბოლოთი.

2. სტატიის მოცულობა არ უნდა შეადგენდეს 5 გვერდზე ნაკლებსა და 10 გვერდზე მეტს ლიტერატურის სიის და რეზიუმეს ჩათვლით.

3. სტატიაში საჭიროა გაშუქდეს: საკითხის აქტუალობა; კვლევის მიზანი; საკვლევი მასალა და გამოყენებული მეთოდები; მიღებული შედეგები და მათი განსჯა. ექსპერიმენტული ხასიათის სტატიების წარმოდგენისას ავტორებმა უნდა მიუთითონ საექსპერიმენტო ცხოველების სახეობა და რაოდენობა; გაუტკივარებისა და დაძინების მეთოდები (მწვავე ცდების პირობებში).

4. ცხრილები საჭიროა წარმოადგინოთ ნაბეჭდი სახით. ყველა ციფრული, შემაჯამებელი და პროცენტული მონაცემები უნდა შეესაბამებოდეს ტექსტში მოყვანილს. ცხრილები, გრაფიკები – დაასათაურეთ.

5. ფოტოსურათები უნდა იყოს კონტრასტული; სურათები, ნახაზები, დიაგრამები - დასათაურებული და ტუშით შესრულებული. რენტგენოგრაფიების ფოტოასლები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით. თითოეული სურათის უკანა მხარეს ფანქრით აღნიშნეთ მისი ნომერი, ავტორის გვარი, სტატიის სათაური (შემოკლებით), სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები. სურათების წარწერები წარმოადგინეთ ცალკე ფურცელზე მათი N-ის მითითებით. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალების შედეგების ან იმპრეგნაციის მეთოდი.

6. სამამულო ავტორების გვარები სტატიაში აღინიშნება ინიციალების თანდართვით, უცხოურისა – უცხოური ტრანსკრიპციით; კვადრატულ ფხსილებში უნდა მიუთითოთ ავტორის შესაბამისი N ლიტერატურის სიის მიხედვით.

7. სტატიას თან უნდა ახლდეს ავტორის მიერ გამოყენებული სამამულო და უცხოური შრომების ბიბლიოგრაფიული სია (ბოლო 5-8 წლის სიღრმით). ანბანური წყობით წარმოდგენილ ბიბლიოგრაფიულ სიაში მიუთითეთ ჯერ სამამულო, შემდეგ უცხოელი ავტორები (გვარი, ინიციალები, სტატიის სათაური, ჟურნალის დასახელება, გამოცემის ადგილი, წელი, ჟურნალის №, პირველი და ბოლო გვერდები). მონოგრაფიის შემთხვევაში მიუთითეთ გამოცემის წელი, ადგილი და გვერდების საერთო რაოდენობა.

8. სტატიას თან უნდა ახლდეს: ა) დაწესებულების ან სამეცნიერო ხელმძღვანელის წარდგინება, დამოწმებული ხელმოწერითა და ბეჭდით; ბ) დარგის სპეციალისტის დამოწმებული რეცენზია, რომელშიც მითითებული იქნება საკითხის აქტუალობა, მასალის საკმაობა, მეთოდის სანდოობა, შედეგების სამეცნიერო-პრაქტიკული მნიშვნელობა.

9. სტატიის ბოლოს საჭიროა ყველა ავტორის ხელმოწერა, რომელთა რაოდენობა არ უნდა აღემატებოდეს 5-ს.

10. სტატიას თან უნდა ახლდეს რეზიუმე ინგლისურ და რუსულ ენებზე არანაკლებ ნახევარი გვერდის მოცულობისა (სათაურის, ავტორების, დაწესებულების მითითებით და უნდა შეიცავდეს შემდეგ განყოფილებებს: შესავალი, მასალა და მეთოდები, შედეგები და დასკვნები; ტექსტუალური ნაწილი არ უნდა იყოს 15 სტრიქონზე ნაკლები და საკვანძო სიტყვების ჩამონათვალი (key words).

11. რედაქცია იტოვებს უფლებას შეასწოროს სტატია. ტექსტზე მუშაობა და შეჯერება ხდება საავტორო ორიგინალის მიხედვით.

12. დაუშვებელია რედაქციაში ისეთი სტატიის წარდგენა, რომელიც დასაბეჭდად წარდგენილი იყო სხვა რედაქციაში ან გამოქვეყნებული იყო სხვა გამოცემაში.

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Contents:

| | |
|--|----|
| Pagava K., Witte H., Kachukhashvili G. THE INTERNATIONAL CONFERENCE "GERMAN-GEORGIAN COLLABORATION IN THE FIELD OF BIOMEDICAL SCIENCES" | 7 |
| Gamgebeli Z., Burdzgla I., Bornitz M., Kevanishvili Z., Zahnert Th. REFLECTION OF BOUNCE PHENOMENON IN TEOAE IN HUMANS: DEPENDENCE UPON EXPOSURE PARAMETERS | 8 |
| Sharashenidze N., Schacht J., Kevanishvili Z. AGE-RELATED HEARING LOSS: GRNDR DIFFERENCES | 14 |
| Мърбе D., Kevanishvili Z., Kuhlisch E., Hofmann G., Zahnert Th. INTERAURAL PITCH PERCEPTION DIFFERENCE: DEPENDENCE UPON INTERNAL AND EXTERNAL FACTORS | 18 |
| Burdzgla I., Pietsch M., Chkhartishvili B., Kevanishvili Z. THE PROPER TIME FOR HEARING SCREENING IN NEWBORNS | 24 |
| Freigang B., Motsch Ch., Khvadagiani M., Khvadagiani E. DIE VERVOLLKOMMUNG DER OPERATIONSTECHNIK DES OHRES MIT DER VERWENDUNG DES KÜNSTLICHEN FELSENBEINES | 27 |
| Khechinaschvili S., Metreveli D., Svanidze N., Knothe J., Kevanishvili Z. THE HEARING SYSTEM UNDER THYROID HYPOFUNCTION | 30 |
| Wiegand St., Burdzgla I., Kuhlisch E., Hofmann G., Kevanishvili Z. REFLECTION OF BOUNCE PHENOMENON IN DPOAE: A HUMAN STUDY | 34 |
| Abramidze T., Gotua M., Rukhadze M., Gamkrelidze A. PREVALENCE OF ASTHMA AND ALLERGIES AMONG ADOLESCENCES IN GEORGIA: COMPARISON BETWEEN TWO SURVEYS | 38 |
| Mardaleishvili K., Shatirishvili G., Loladze G., Khatelishvili V., Dundua K. ESTABLISHING OF THE FIRST PRIVATE AUTOLOGOUS CORD BLOOD BANK IN GEORGIA AT THE GERMAN-GEORGIAN SPECIALIZED ONCOLOGICAL CLINIC | 41 |
| Andriaschwili L., Karseladze R., Ulrich B. SALUTOGENESISCHE BEHANDLUNGSASPEKTE DES ASTHMA BRONCHIALE IM KINDESALTER | 43 |
| Weillbach C., Kedia G., Albrecht K., Heine J., Piepenbrock S., Jonas U., Breitmeier D. VERGLEICH VON BLUT- UND ATEMALKOHOLKONZENTRATIONEN WÄHREND DER PERKUTANEN ДTHANOLINSTILLATIONSTHERAPIE (PEIT) BEI INTUBIERTEN PATIENTEN MIT HEPATOZELLULÄREM KARZINOM | 49 |

Антелава Н.А., Пирцхалайшвили Н.Н., Антелава А.В.
АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ УРОИНФЕКЦИЙ 53

WHO IS WHO 66

THE INTERNATIONAL CONFERENCE "GERMAN-GEORGIAN COLLABORATION IN THE FIELD OF BIOMEDICAL SCIENCES"

Pagava¹ K., Witte² H., Kachukhashvili³ G.

¹Tbilisi State Medical University, Georgia; ²Friedrich Schiller University, Jena Germany;

³Georgian Association of German Alumni (Georgischer Verein Ehemaliger Stipendiaten Deutschlands)

On September 13-15, 2006, an international conference "German-Georgian Collaboration in Biomedical Sciences" took place at the Tbilisi State Medical University. The conference chairman was Professor K. Pagava. The organizers were the Tbilisi State Medical University and the Georgian Association of German Alumni (Georgischer Verein Ehemaliger Stipendiaten Deutschlands).

The conference was carried out with organizational and financial support from the following institutions and organizations: Ministry of Labour, Health and Social Affairs of Georgia, Ministry of Education and Science of Georgia, Academy of Sciences of Georgia, Embassy of Germany in Georgia, DAAD, Alexander von Humboldt Foundation, Tbilisi Goethe Institute, Ltd "Humana-Georgia", Ltd "Ivermedi", Representative office of "Siemens" in Georgia, "Frezenius Medical Care in Georgia".

The representatives of the following German organizations took part in the conference: Federal Ministry of Education and Science of Germany, DAAD, Scientific-Investigation Society of Germany, Tbilisi Goethe Institute, University of Jena, University of Bonn, University of Magdeburg, Cardiology Center of Bad Krozingen, Clinic of Herdecke.

Within the conference program the following activities took place: three plenary sessions, five thematic symposia, Round Table "Further Development of Georgian-German Collaboration in Biomedicine".

The introductory lecture "Kolchic Culture and Medicine in Antic Georgia" was delivered by Joni Apakidze.

Plenary sessions were dedicated to the following topics: Running reforms in Georgia in the field of health care, in science generally and in biomedicine particularly; Funding for biomedicine in Germany; Role and significance of university and non-university scientific centres and different state and non-state foundations in development of biomedicine in Germany; The main achievements of German-Georgian collaboration in medicine. There were presentations on the general state of medical service in Georgia and on the role of biomedicine in development of healthcare

system (L. Djugheli), Scientific management systems in Georgia (A. Didebulidze), Funding for science in Germany - Scientific-Investigation Society of Germany and its European programs (Chr. Scheich, J. Achterberg), Bio-medical science in Germany (H. Witte), Support of medical investigations by DAAD (G. Reul), Grant programs of Alexander von Humboldt Foundation (S. Мьller), WHO and biomedical investigations (A. Gamkrelidze), German-Georgian scientific relations in the field of biomedicine and their historical aspects (K. Pagava), Georgian-German collaboration in urology (L. Managadze, N. Udjmadjuridze), Collaboration between Bad Krozingen Cardiological Center and Tbilisi Cardiological Emergency Center (P. Tolenaere), Possibilities of collaboration in biomedicine with financial support from the International Scientific-Technical Center (I. Khomeriki), Scientific collaboration of Georgian scientists with international organizations and foundations (T. Dolidze).

Special symposia were carried out in Allergology (led by A. Gamkrelidze, M. Gotua), Anthroposophic medicine (L. Zautashvili, L. Andriashvili), Audiology (S. Khechinasvili, Z. Kevanishvili), Cardiosurgery (A. Aladashvili, P. Tollenaere), Urology (L. Managadze, S. Мьller).

Some reports are introduced as papers in the present issue of Georgian Medical News.

During the Round Table a special time was devoted to discussion on the role of the international organizations and foundations (WHO, DAAD, Scientific-Investigation Society of Germany, Alexander von Humboldt Foundation, International Scientific-Technical Center, Science Foundation of Georgia, etc.) in the possible support of development of biomedicine in Georgia. It was mentioned that in the field of clinical medicine the high level collaborative projects were already running (including those funded just by the International Scientific-Technical Center or European Union) and it was possible to find the contact points which would serve as a foundation for the future Georgian-German collaboration in fundamental and applied sciences. It would be desirable that the Georgian side will define the country priorities for fundamental and applied sciences which would

yield a gradual integration of theoretical topics (e.g. informatics, mathematics, theoretical medicine) into the biomedicine. It was unanimously decided to organize such conferences on the regular basis.

In our opinion, the accomplished scientific event would foster the further development of the German-Georgian collaboration in the field of medicine. It would thereby contribute to the involvement of Georgian physicians into the international network.

МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ "НЕМЕЦКО-ГРУЗИНСКОЕ СОТРУДНИЧЕСТВО В ОБЛАСТИ БИОМЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ"

Пагава¹ К.И., Витге² Г., Качухашвили³ Г.С.

¹Тбилисский государственный медицинский университет; ²Йенский университет им. Ф. Шиллера; ³Союз бывших стипендиатов Германии в Грузии

REFLECTION OF BOUNCE PHENOMENON IN TEOAE IN HUMANS: DEPENDENCE UPON EXPOSURE PARAMETERS

Gamgebeli¹ Z., Burdzgla¹ I., Bornitz² M., Kevanishvili¹ Z., Zahnert² Th.

¹Center of Audiology and Hearing Rehabilitation, Tbilisi, Georgia; ²Otorhinolaryngological Clinic, Technical University, Dresden, Germany

After presentation of low-frequency loud sounds the hearing thresholds undergo regular alterations. The process is mostly considered as an initial improvement and a following reduction in auditory sensitivity [1], although it is also regarded as a sole improvement [11] or a sole reduction [6]. The event has long been specified as a bounce phenomenon [5,6,8]. Via the objective methods it has been investigated predominantly in animals (e.g. [1,3,4,10,13-15,19,20]). Auditory potentials of receptor and neural origins have been evaluated and the data were collected, clarifying the mechanisms involved. Similar rare attempts concerned normally hearing subjects [2,11,18,22], although the most of the former human bounce studies utilized psychoacoustic procedures (e.g. [5,6,8,9,16,17]).

In an effort to examine the bounce phenomenon in humans via the objective approach, in previous our experiments the alteration of transiently evoked otoacoustic emission, TEOAE, has been estimated in normally hearing subjects under application of 250-Hz frequency tones [7,12]. TEOAE changes were shown to be manifested in initial augmentations and following reductions, peaking at 1 and 3 min of post-exposure time, respectively. Recoveries took 5-7 min afterwards. Under linear and nonlinear TEOAE acquisition modes, both phases of the bounce possessed similar magnitudes. Subjects with high bounce

indices in one ear demonstrated comparable indices in other ear too. Correspondingly, low bounce magnitudes were typical for particular individuals irrespective of the ears tested. TEOAE alterations were evident under ipsilateral, but not contralateral tone exposures. It has respectively been concluded that the bounce involves peripheral receptor but not central neural mechanisms. No TEOAE shifts occurred over time under application of test-stimuli without tone exposition. The bounce has been judged therefore to reflect peculiar inner-ear processes that being triggered by exposure tones rather than by regular presentation of test-stimuli.

In line with the previous attempts, in present experiments the bounce event has been investigated just in humans and just objectively, while the dependence of TEOAE bounce manifestations upon exposure-tone intensity and frequency has been evaluated systematically.

Material and methods. 11 normally hearing individuals, 8 females and 3 males, participated in the study. Ages ranged from 16 to 40 years. Mean age was 26 years. During the experimental session, the subject sat in a reclining chair located in an electrically-isolated and acoustically-shielded room. TEOAEs have been averaged in response to test-stimuli both before and after tone exposures. An ILO 88

(Otoscape 942) device was utilized for TEOAE registration and measuring. Presentation of test and exposure sounds as well as extraction of TEOAEs was accomplished by the probe sealed into the outer ear canal. Analysis time was 20 ms following test-stimulus.

Two experiments were performed. In the 1st, the influence of the exposure tone intensity, while in the 2nd, that of the frequency was determined. In both experiments TEOAEs were recorded in response to clicks of 70-dB SPL level. Continuous pure tone served for exposure sounds. In the 1st experiment, it was of 250-Hz frequency, while in the 2nd, of 250-, 500-, and 2000-Hz frequencies. In the 1st experiment, the intensity of exposure tone was changed from 55 to 100 dB SPL, the step of alterations being 5 dB. In the 2nd, the intensity of exposure tones of all three applied frequencies was 70 dB nHL. The exposure tones were triggered from an oscillator (GZS 63, Fizelectropribor). The duration of exposures in both experiments was 3 min.

Both before and after exposure delivery, TEOAEs were averaged at 1-min intervals. Taking into account the previous experience [7,12], the overall level of averaged TEOAEs, estimated digitally by the recorder, has been utilized as an adequate measure of inspected waveforms. As previously, three TEOAEs were recorded in each bounce session before exposition, the mean level of all three traces being regarded as a control. Alterations of TEOAE magnitudes that occurred after the exposures were referred just to this control level. In the 1st and 2nd experiments, TEOAE registrations lasted 8 and 7 min, respectively, following exposure breaks. The compared TEOAE waveforms in all investigated individuals were registered under the same test-trial ses-

sions without taking the probe from the outer ear canal. This aimed to restrict the variability of recordings and to promote thus the reliable comparison of bounce indices under different exposure-tone intensities and frequencies. The number of tested ears in the 1st and 2nd experiments was 9 and 10, respectively. The data of separate experiments were calculated statistically via the paired *t* test.

The tested subjects were first informed about the studies and their written consents were obtained. The Institutional Review Board considered the investigations as safe and in an agreement with the principles of the Declaration of Helsinki.

Results. In the 1st experiment, no alteration of TEOAE magnitudes has been found at lowest exposure-tone intensities used, 55 and 60 dB SPL (Figs. 1, 2). At consecutive intensities, 65, 70, and 75 dB SPL, the bounce has been exhibited in an apparent TEOAE augmentation. At higher intensities, 80, 85, 90, and 95 dB SPL, TEOAE augmentations were replaced by reductions approximately of the same magnitudes. The post-exposure epochs displayed therefore a bipolar and symmetric augmentation/reduction shape. At the highest intensity, 100 dB SPL, the TEOAE reduction was prominent, while the augmentation was absent totally. A unipolar trough of a descending/ascending design has been seen consequently in the post-exposure time span. At all exposure intensities TEOAE augmentations and reductions peaked at 1 and 3 min after the tone breaks, respectively. The reductions were followed by gradual recoveries. At lower exposure intensities, up to 90 dB SPL, the restoration lasted up to 4-5 min of the post-exposure time. At higher levels it occupied all the time period utilized after the exposition, 8 min.

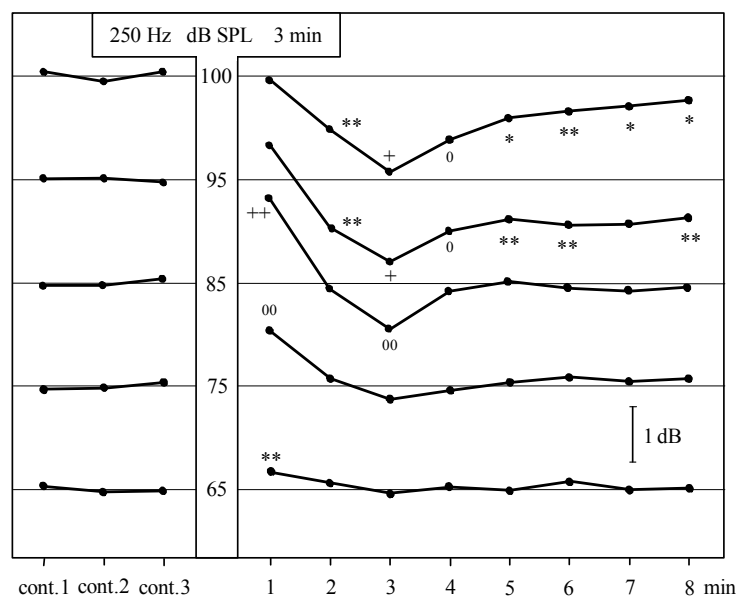


Fig. 1. Post-exposure alteration of TEOAEs: exposure intensity dependence. Mean data, N=9. In this and in following figures magnitudes (dB) of TEOAEs, registered before and at different post-exposure time intervals (min), are referred to mean magnitudes of pre-exposure (control) TEOAEs (cont. 1, cont. 2, cont. 3, respectively) that being taken as 0 dB. Unlabeled magnitudes of post-exposure TEOAEs non-significantly, while labeled magnitudes significantly differ from mean magnitude of respective control TEOAEs at $p < 0.05$ (*), < 0.02 (**), < 0.01 (°), < 0.005 (°°), < 0.002 (°+), < 0.001 (°++) level.

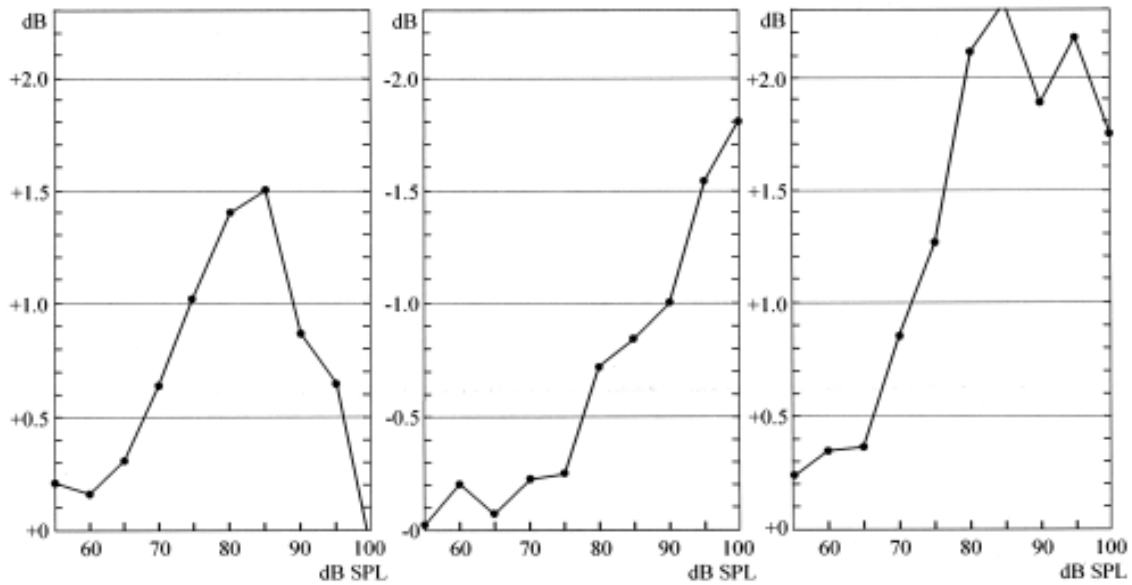


Fig. 2. TEOAE augmentation and reduction (left-side and middle panels, respectively), occurring at 1 and 3 min of post-exposure time, respectively, at different exposure intensities (dB SPL). Mean data, $N=9$. The curve is also presented (right-side panel) obtained by subtraction of magnitudes of reduction from those of augmentation (for explanation see the text).

As has been indicated, subjectively identical intensity level, 70 dB nHL, was utilized in the 2nd experiment with all the three applied exposure-tone frequencies, 250, 500, and 2000 Hz. The pre-trial conditions for TEOAE alterations were equalized thus.

Under the exposure tones of 250- and 500-Hz frequencies, the bounce characteristics were similar (Fig. 3). Under the tone of 250-Hz frequency, the augmentation, dominating, as usual, immediately after the exposure, was also traced during actually all the time period after the depression. Conversely, under the tone of 500-Hz frequency, a somewhat smaller augmentation continued into a somewhat greater depression. The recovery from the latter was just to the pre-exposure level, but not over. With respect to both augmentations and depressions, 250- vs. 500-Hz frequency differences were statistically non-significant. The overall TEOAE bounce displacement, representing the sum of the absolute mean values of augmentations and depressions at 1- and 3-min intervals of the post-exposure epoch, respectively, were 1.67 and 1.41 dB under the tones of 250- and 500-Hz frequencies, respectively. The difference between amounted thus to 0.26 dB only, 15.6%, and was also far from the criterion of statistical significance.

Under the exposure tone of 2000-Hz frequency, in contrast to those of lower frequencies, a standard bounce phenomenon was absent (Fig. 3). A trend to the overall TEOAE depression has been noted only. It occupied the whole post-exposure epoch applied, 7 min. As under the tones of 250- and 500-Hz frequencies, under that of 2000-Hz frequency the depression was maximal at 3 min after the exposure. It amounted on the mean to -0.30 dB and approximated the respective depressions under the tones of 250- and 500-Hz frequencies, -0.18 and -0.43 dB, respectively. Moreover, under the tone of 2000-Hz frequency due to the less inter-

individual variability the depression was statistically significant just at this time interval that being not a case under those of 250- and 500-Hz frequencies.

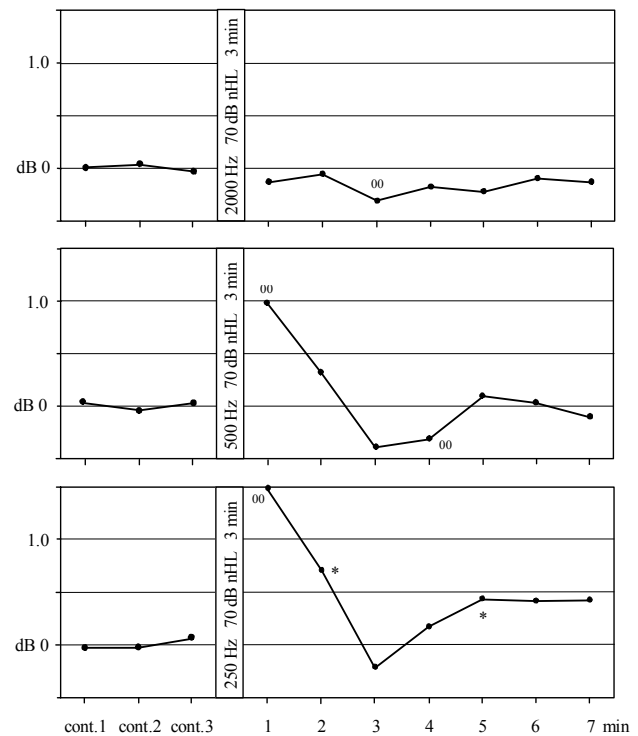


Fig. 3. Post-exposure alteration of TEOAEs: exposure frequency dependence. Mean data, $N=10$. Unlabeled magnitudes of post-exposure TEOAEs non-significantly, while labeled magnitudes significantly differ from mean magnitude of respective control TEOAEs at $p<0.05$ (*), <0.005 (**). level.

Discussion. The strict dependence of the bounce phenomenon upon the exposure-tone intensity has been observed in the 1st experiment. At lower intensities, the bounce manifested primarily in a TEOAE augmentation, signifying an improvement in the inner-ear function. At medium intensities, the TEOAE augmentation was followed by the reduction of similar magnitudes. At the highest intensity, the event was seen as a marked TEOAE reduction, i.e. a drop of receptor output without any hint on a previous augmentation. Considering these results, the bounce can hardly be judged as a uniform process. It rather covers two distinct constituents, augmentation and reduction, the share of each in individual post-exposure TEOAE pattern being dependent upon exposure-tone intensity. Taking into account the peculiarities of this dependence, the disagreement in the literature on the nature of the bounce can be explained. It can be understood why in most of previous papers the bounce is thought as a bipolar shift in hearing, while in others as a sole improvement, and still in others as a sole reduction (see above).

The depression, taking the peak at 3 min of the post-exposure interval, most likely exists in an immediate post-exposure sequence as well. In this period, however, it has to be masked by the augmentation, that being occurred just at this time stretch. At particular exposure intensities, 80-85 dB SPL, the augmentation exhibits a saturation: the increase in exposure-tone level is no longer followed by any rise in TEOAE magnitude, as it is a case at lower exposure intensities (Figs. 1, 2). Just within 80-85-dB SPL intensities, the TEOAE augmentation seems to be blocked partially by the reduction, that acquiring a strength at these exposure levels. At higher exposure intensities, the reduction rises steeply. As a result, it progressively outweighs the augmentation. At the highest intensity, the augmentation is totally blocked. Correspondingly, the process is visualized in a unipolar reduction pattern. Due to the limited length of augmentation, the overlap of augmentation/reduction occurs in a short time period after the exposure only, while reduction continues further, gradually decreasing with a time. For that reason, at the highest exposure-tone level the TEOAE reduction takes a descending/ascending pattern (Fig. 1). If augmentation is not presented in a previous post-exposure time segment, the maximal reduction would succeed the exposure and continue afterwards, while the gradual recovery would follow. The post-exposure TEOAE reduction in this case is expected thus to have a horizontal/ascending shape. Subtracting the depression input/output curve from the augmentation one, the actual augmentation design can be modeled (Fig. 2). The model exhibits the genuine bounce augmentation that exists without being mixed and influenced by the depression.

The TEOAE augmentation regularly grew in our experiments at lower and medium exposure intensities, while the saturation and then the decline occurred at higher ones. In the

post-exposure augmentation model the elevation has similarly been demonstrated, starting from the intensity of 65 dB SPL (Fig. 2). It reached the maximal magnitudes at 85-dB SPL intensity, while exhibited a saturation/decline at higher levels. The similar dependence of the bounce event upon exposure tone intensity, i.e. a regular increase in a facilitation process at relatively low exposure levels and saturation and decline at high ones, was found earlier in both human psychoacoustic investigations [8] and animal electroacoustic studies [14,21].

The improvement in the inner-ear function, as manifested in TEOAE augmentation, was shown thus to occur at wide exposure-tone intensities, first appearing at 65-70 dB SPL. The reduction, on the contrary, happens at higher levels, starting from 80-85 dB SPL. Like the improvement, it follows the exposure-tone presentation. As a result, at lower exposure intensities it partially blocks and at higher intensities eliminates the improvement, while continues further without any mixture with that. The reduction vs. the improvement along with a higher threshold possesses a steeper input/output function and a longer duration. Taking into account the striking dissimilarities, the augmentation and depression can be considered to have principally different origins. The conventional opinion in the literature has to share that the augmentation is determined by the shift in operating points of outer hair cells from the less sensitive position to the more sensitive one [3,4,14]. Also accepting the earlier belief, the shift in operating points can be attributed to the displacement of the basilar membrane from *scala vestibuli* to *scala tympani* that being induced just by low-frequency loud sounds. The reduction, on the other hand, can be ascribed to the direct depressive action of high-intensity tones upon outer hair cells. It can have a link to the psychoacoustic event known as a temporary threshold shift, TTS. The following points can be taken into consideration, when proposing the similar mechanisms of TEOAE reduction in the bounce paradigm and of TTS: (1) Both reflect a drop in hearing acuity after exposition of loud sounds; (2) Both steeply grow with the increase in the exposure intensity; (3) Both have a similar time course; (4) Both exhibit a gradual recovery to the pre-exposure level; (5) Both reflect the exhausting influence of high-intensity sounds upon receptor cells. Further investigations seem necessary to check the linkage of the post-exposure TEOAE depression with the TTS. The matching of the respective electroacoustic and psychoacoustic data in the same individuals under the same experimental conditions can be helpful in particular.

In the 2nd experiment, under lower and medium exposure tone frequencies, 250 and 500 Hz, respectively, the bounce characteristics appeared similar. Under both frequencies, the event started with the augmentation and followed by the depression. Under higher frequency, 2000 Hz, the augmentation was absent, the depression being evident only.

The obtained results confirm the general belief that the standard bounce event, signifying primarily the augmentation in hearing acuity, is produced exclusively by low-frequency tones [5,8,9,13-15,19,22]. Just low-frequency loud sounds are capable to activate the whole cochlear partition and to displace the basilar membrane on its entire length. Due to the total displacement, the operating points of outer hair cells are shifted that leading to the rise in receptor excitability. The hearing acuity is consequently improved and this is manifested both subjectively and objectively, e.g. in TEOAE increments. Under high-frequency expositions no general activation of the cochlea and, therefore, no total displacement of the basilar membrane happens. Correspondingly, no shift in operating points of outer hair cells, no improvement of receptor excitability, and no augmentation of the cochlear output, e.g. of TEOAEs, follow. High-frequency loud tones, on the other hand, directly influence and distort receptors within the particular cochlear area. As a result, the TTS mechanism is activated, the receptor responsibility falls, and the cochlear output, e.g. TEOAE, decreases. The differential influence of low- and high-frequency tones upon TEOAEs additionally emphasizes the dissimilar mechanisms of augmentation and depression in the global bounce process.

Acknowledgments. This work has been supported by the Volkswagen grant.

REFERENCES

1. Brown A.M. Continuous low level sound alters cochlear mechanics: An efferent effect? *Hear Res* 1988; 34: 27-38.
2. Cheng J. Signal Processing Approaches on Otoacoustic Emissions. ISBN 91-628-4058-4. Stockholm, 2000: 1-45.
3. Frank G., Kussl M. The acoustic two-tone distortions f_2-f_1 and f_2-f_1 and their possible relation to changes in the operating point of the cochlear amplifier. *Hear Res* 1996; 98: 104-115.
4. Frank G., Kussl M. Acoustical and electrical biasing of the cochlea partition. Effects on the acoustic two tone distortions f_2-f_1 and $2f_1-f_2$. *Hear Res* 1997; 113: 57-68.
5. Hirsh I.J., Bilger R.C. Auditory-threshold recovery after exposures to pure tones. *J Acoust Soc Am* 1955; 27(6): 1186-1194.
6. Hirsh I.J., Ward W.D. Recovery of the auditory threshold after strong acoustic stimulation. *J Acoust Soc Am* 1952; 24(2): 131-141.
7. Hofmann G., Pietsch M., Gamgebeli Z., Tushishvili M., Burdzgla I., Kevanishvili Z. Investigation of bounce audiological phenomenon in humans by recordings of TEOAEs. In: *Actual Problems of Biology and Medicine*. Tbilisi: Tbilisi University Press, 2005: 352-355.
8. Hughes J.R. Auditory sensitization. *J Acoust Soc Am* 1954; 26(6): 1064-1070.
9. Hughes J.R. Post-tetanic potentiation. *Physiol Rev* 1958; 38: 91-113.
10. Hughes J.R., Rosenblith W.A. Electrophysiological evidence for auditory sensitization. *J Acoust Soc Am* 1957; 29(2): 275-280.
11. Kemp D.T. Otoacoustic emissions, traveling waves and cochlear mechanisms. *Hear Res* 1986; 22: 95-104.

12. Kevanishvili Z., Hofmann G., Burdzgla I., Pietsch M., Gamgebeli Z., Yarin Y., Tushishvili M., Zahnert Th. Behavior of evoked otoacoustic emission under low-frequency tone exposure: Objective study of the bounce phenomenon in humans. *Hear Res* 2006; 222: 62-69.
13. Kirk D.L., Moleirinho A., Patuzzi R.B. Microphonic and DPOAE measurements suggest a micromechanical mechanism for the 'bounce' phenomenon following low-frequency tones. *Hear Res* 1997; 112: 69-86.
14. Kirk D.L., Patuzzi R.B. Transient changes in cochlear potentials and DPOAEs after low-frequency tones: The 'two-minute bounce' revisited. *Hear Res* 1997; 112: 49-68.
15. Klis J.F.L., Smoorenburg G.F. Modulation at the guinea pig round window of summing potentials and compound action potentials by low-frequency sound. *Hear Res* 1985; 20: 15-23.
16. Noffsinger P.D., Olsen W.O. Postexposure responsiveness in the auditory system. II. Sensitization and desensitization. *J Acoust Soc Am* 1970; 47(2): 552-564.
17. Noffsinger P.D., Tillman T.W. Postexposure responsiveness in the auditory system. I. Immediate sensitization. *J Acoust Soc Am* 1970; 47(2): 546-551.
18. Norton S.L., Mott J.B., Champlin C.A. Behavior of spontaneous otoacoustic emissions following intense ipsilateral acoustic stimulation. *Hear Res* 1989; 38: 243-258.
19. Patuzzi R., Sellick P.M., Johnstone B.M. The modulation of the sensitivity of the mammalian cochlea by low frequency tones. I. Primary afferent activity. *Hear Res* 1984; 13: 1-8.
20. Patuzzi R., Yates G.K., Johnstone B.M. Changes in cochlear microphonic and neural sensitivity produced by acoustic trauma. *Hear Res* 1989; 39: 189-202.
21. Russel I.J., Kussl M. Modulation of hair cell voltage responses to tones by low-frequency biasing of the basilar membrane in the guinea pig cochlea. *J Neurosci* 1992; 12(5): 1587-1601.
22. Zwicker E., Hesse A. Temporary threshold shifts after the onset and offset of moderately loud low-frequency maskers. *J Acoust Soc Am* 1984; 75(2): 545-549.

SUMMARY

REFLECTION OF BOUNCE PHENOMENON IN TEOAE IN HUMANS: DEPENDENCE UPON EXPOSURE PARAMETERS

Gamgebeli¹ Z., Burdzgla¹ I., Bornitz² M., Kevanishvili¹ Z., Zahnert² Th.

¹Center of Audiology and Hearing Rehabilitation, Tbilisi, Georgia; ²Otorhinolaryngological Clinic, Technical University, Dresden, Germany

The bounce phenomenon is an alteration of hearing acuity after presentation of loud tones. Generally, it implies the improvement in hearing acuity that followed by the wors-

ening. The dependence of the bounce upon exposure stimulus parameters has been evaluated in the present study. Normally hearing subjects were investigated, while transiently evoked otoacoustic emission, TEOAE, has been recorded to estimate the event objectively. In the 1st experiment, the bounce indices have been compared under different intensities, 55-100 dB SPL, of exposure-tone of 250-Hz frequency. At lower intensities, 65-75 dB SPL, the augmentation phase in TEOAE bounce reflections exceeded the depression one. At higher intensities, 80-95 dB SPL, both phases of the bounce were of similar magnitudes. The event appeared thus bipolar and symmetric. At the highest intensity, 100 dB SPL, TEOAE drop has

hardly been preceded by any augmentation. In the 2nd experiment, the bounce manifestations have been compared under different exposure-tone frequencies, 250, 500, and 2000 Hz. Under 250- and 500-Hz frequencies, the bounce was of similar magnitudes. Under 2000-Hz frequency, a conventional bounce has not been seen, a trend to the overall TEOAE decrement being observed only. The bounce mechanism is discussed and its complex rather than simple nature is considered.

Key words: bounce phenomenon; transiently evoked otoacoustic emission; exposure intensity dependence; exposure frequency dependence.

РЕЗЮМЕ

ОТРАЖЕНИЕ ФЕНОМЕНА ОТСКОКА В ВОАЭ У ЧЕЛОВЕКА: ЗАВИСИМОСТЬ ОТ ПАРАМЕТРОВ ЭКСПОЗИЦИИ

Гамгбели¹З.А., Бурдзгла¹И.Б., Борнитц²М., Кеванишвили¹З.Ш., Цанерт²Т.

¹Центр аудиологии и слуховой реабилитации, Тбилиси, Грузия;

²Технический университет, оториноларингологическая клиника, Дрезден, Германия

После предъявления низкочастотных громких звуков острота слуха закономерно изменяется. Процесс этот, именуемый феноменом отскока, проявляется обычно начальным усилением и последующим снижением слуховой чувствительности. В настоящей работе определялись особенности отскока при разных параметрах экспозиционного тона. Исследованы лица с нормальным слухом, для объективной же оценки феномена использовалась методика регистрации вызванной отоакустической эмиссии, ВОАЭ, регистрируемой в ответ на звуковые щелчки. В первой серии исследований показатели отскока сравнивались при разных интенсивностях экспозиционного тона частотой 250 Гц. При низких интенсивностях, 65-75 дБ ПЗД,

фаза усиления отскока превосходила фазу снижения. При более высоких интенсивностях, 80-95 дБ ПЗД, показатели обеих фаз имели примерно одинаковые величины. При максимальной интенсивности, 100 дБ ПЗД, выраженной фазе снижения вряд ли предшествовала фаза усиления. Во второй серии исследований показатели отскока сопоставлялись при разных частотах экспозиционного тона, 250, 500 и 2000 Гц. При низкой и средней частотах, 250 и 500 Гц, характеристики отскока были в целом равны. При высокой частоте, 2000 Гц, феномен практически отсутствовал – имело место лишь общее подавление ВОАЭ. Обсуждаются механизмы отскока и предполагается комплексная его природа.

AGE-RELATED HEARING LOSS: GENDER DIFFERENCES

Sharashenidze¹ N., Schacht² J., Kevanishvili¹ Z.

¹Center of Audiology and Hearing Rehabilitation, Tbilisi, Georgia; ²Kresge Hearing Research Institute, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA

Age-related hearing loss, presbycusis, regularly occurs in elderly people and is characterized by binaural reduction in hearing acuity. Proportional to the degree of hearing dysfunction, aged people have problems in speech understanding, especially in noisy environments, music appreciation, localization of sound sources in space [5]. The quality of life drops respectively.

Age is a conventional factor of hearing disorders. The rate of presbycusis systematically progresses with lifetime. By the age of 69 years, 44% of people suffer from hearing loss [3]. In the age period of 70-79 years, this number increases to 66%. After the age of 80 years, it reaches 90%. Hearing loss of magnitudes leading to difficulties in speech understanding happens in about half of subjects of over 75 years of age [2]. The problem of presbycusis is believed to escalate in the future: in 1980, 11% of the world population exceeded 76 years of age, while by 2030 this percentage is expected to double [4].

The prevalence of presbycusis varies across societies. The differences are attributed to social and economical factors, the level of medical services, e.g. the prevention and treatment of viral and bacterial infections, nutrition, intake of ototoxic drugs, genetics, environmental variables such as chemical pollution and noise exposure [4,11]. Psychoemotional stress can also contribute to the hearing-loss incidences [7]. Georgia is a country of a tense social, economical, and political situation and possesses therefore heightened risks for presbycusis.

Microscopic evaluation of temporal bones of aged individuals has revealed a loss of receptor cells as well as of supporting cells in the cochlea [8]. The stria vascularis may also be damaged, altering the ionic balance in the labyrinth. Depending on the type of pathology, the impairment can manifest itself as a high-frequency threshold shift or as a flat loss of hearing acuity across frequencies. The pathological alterations at the cochlear level can be followed by degeneration of spiral ganglion neurons [9,10].

No standards exist currently for the prevention or treatment of presbycusis. Hearing aids are the most suitable means for hearing rehabilitation. However, only 20% of aged individuals take benefits from sound amplification. Another 25-40% either are dissatisfied or reject the aids after using them. Still others refuse to wear hearing aids [5]. New approaches are therefore necessary to the problem of aged-

related hearing loss. With this goal in mind, the present study assessed the gender peculiarities of the pattern and dynamics of presbycusis. Detailed information on age-related hearing impairments in females and males may promote the search of effective designs for their prevention, management, rehabilitation.

In contrast to conventional clinical examinations, which measure the hearing acuity within the frequency range of 0.125-8 kHz, in fulfilled investigations auditory thresholds were additionally estimated at higher sound frequencies, 10, 12.5, 14, and 16 kHz. The heightening of the inspected frequency band should assist in understanding of the pattern and gender peculiarities of dynamics of presbycusis since age-related hearing impairments mostly begin in the basal turn of the cochlea tuned just to sounds of high frequencies [9].

Material and methods. 224 residents of Tbilisi, 128 females and 96 males, volunteered for the study. In both genders the subjects were distributed in five age groups: 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, and 70-79 years. All individuals were initially interviewed to ascertain that none of them had applied in the past any ototoxic drugs and none underwent to high-intensity noise. The subjects have also been inspected otoscopically and tympanometrically and all of them were proved to possess normally functioning outer and middle ear.

Hearing thresholds were determined in both ears in the frequency range of 0.125-16 kHz with an ITERS audiometer (Madsen). At 0.125-10 kHz, the thresholds of all inspected subjects were within the maximal intensity outputs of the audiometer, 90-120 dB nHL. The assessment of hearing acuity at these frequencies met therefore with no problems. At 12.5, 14, and 16 kHz, on the other hand, the thresholds of many subjects exceeded the maximal output of the audiometer at these frequencies, 60 dB nHL. Consequently, at 0.125-10-kHz frequencies the hearing thresholds were determined in a conventional manner, i.e. in dB, while at 12.5-, 14-, and 16-kHz frequencies the perception abilities were estimated as the percentage of subjects in separate gender and age groups who perceived the applied tones within the output limits of the audiometer, 60 dB nHL.

Results. At frequencies of 0.125-10 kHz, the mean hearing thresholds in females of 30-39 years of age were mostly

Table. Differences (in dB) between mean hearing thresholds in males and females of different ages (years) at different audiometric frequencies (kHz).

| years | kHz | | | | | | | | | |
|-------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 0.125 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 3 | 4 | 6 | 8 | 10 |
| 30-39 | 2.0 | 1.0 | -0.3 | 0.2 | 2.0 | 4.2 | 8.6 | 3.1 | 6.9 | 10.5 |
| 40-49 | 2.2 | 3.9 | 2.9 | 1.1 | 1.0 | 6.6 | 11.4 | 7.2 | 10.6 | 12.4 |
| 50-59 | -0.6 | -1.8 | -0.4 | -2.2 | -6.2 | 0.0 | 3.7 | 10.6 | 15.3 | 16.3 |
| 60-69 | -1.1 | 0.1 | 0.2 | 0.7 | 2.7 | 12.4 | 17.0 | 13.3 | 10.9 | 1.1 |
| 70-79 | -1.5 | -3.0 | -2.3 | -5.0 | -1.0 | 6.2 | 7.0 | 15.4 | 10.2 | 5.0 |

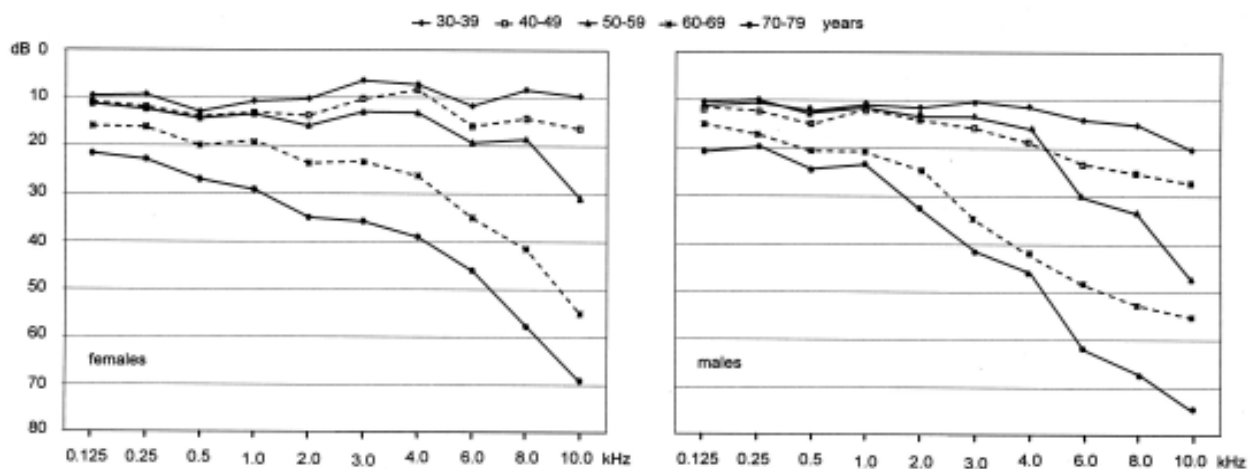


Fig. 1. Mean hearing thresholds (dB) in females and males of different ages (years) at different audiometric frequencies (kHz).

within the normal range, 5-10 dB (Fig. 1). In males of the same age group, the hearing thresholds in this frequency band also rarely exceeded the normal limits, the maximal threshold shift of 20.2 dB being appeared at 10 kHz. Generally, the thresholds were higher in males than in females (Table). In the frequency range of 3-10 kHz the differences amounted to 5-10 dB. At lower frequencies, 0.125-2 kHz, the disparities were smaller if ever being existed.

In the age group of 40-49 years, the hearing thresholds in females were mainly in the range of 10-15 dB. In males, at lower frequencies, 0.125-4 kHz, they were slightly higher, mostly amounting to 15-20 dB. At higher frequencies, 6, 8, and 10 kHz, the greater threshold shifts have been displayed in males that corresponding on the mean to 23.1, 25.0, and 28.9 dB, respectively. At these frequencies, the mean thresholds in males exceeded those in females by 7.2, 10.6, and 12.4 dB, respectively. Comparable differences occurred at 3- and 4-kHz frequencies also, 6.6 and 11.4 dB, respectively. At lower frequencies in this age group, as in the previous one, the gender differences were negligible.

In the age group of 50-59 years, a clear increase in hearing threshold was observed in females at the frequency of 10 kHz only. On the mean, it amounted to 31.0 dB. At lower frequencies, the thresholds were within 10-20 dB. Males of the same age group exhibited a marked hearing loss at 6-, 8-, and 10-kHz frequencies, the mean thresholds corresponding to 30.0, 34.0, and 47.3 dB, respectively. At lower frequencies, the thresholds were as a rule in the range of 10-15 dB. As in the previous age group, the gender differences in hearing thresholds were selectively evident at 6-, 8-, and 10-kHz frequencies and amounted on the mean to 10.6, 15.3, and 16.3 dB, respectively (Table). In the age group of 50-59 years, as in others, the gender differences were negligible at lower frequencies, 0.125-4 kHz, while mostly owned even a negative sign, i.e. females but not males possessed somewhat greater thresholds.

In the age group of 60-69 years, hearing losses became apparent in both genders. The threshold increments were evident at high, 6-10-kHz, as well as at low, 0.5-4-kHz, frequencies, being mainly within the range of 35-55 and 20-40

dB, respectively. Only at the lowest frequencies, 0.125 and 0.25 kHz, the thresholds approximated normal values, 15 dB. In this age decade, the gender differences were also of the conventional character, i.e. females possessed as a rule lower thresholds than males. The differences were greater at 3, 4, 6, and 8 kHz and amounted on the mean to 12.4, 17.0, 13.3, and 10.9 dB, respectively. At the frequency of 10 kHz, as at the lower frequencies, 0.125-2 kHz, the thresholds in both genders were mainly similar.

In the age group of 70-79 years, the hearing decrements in both females and males were substantial and involved the entire inspected frequency band. The threshold shifts were particularly prominent at higher frequencies, 2-10 kHz, occupying mostly the range of 35-75 dB. At lower frequencies, 0.125-1 kHz, they usually corresponded to 20-25 dB. In this age group, as in the previous one, the superior hearing acuity of females over males was greatest at 3-, 4-, 6-, and 8-kHz frequencies. The mean threshold differences amounted to 6.2, 7.0, 15.4, and 10.2 dB, respectively. In this age group, as in the previous one, the gender difference was smaller at the frequency of 10 kHz and corresponded on the mean to 5.0 dB. At lower frequencies, 0.125-2 kHz, a trend to the greater thresholds in females vs. males was observed. The differences, however, were negligible, 5 dB and less.

At the utmost frequencies, 12.5, 14, and 16 kHz, as pointed out, the percentage of subjects was calculated in separate gender and age groups, who owned sensation thresholds at these frequencies within the output span of the used audiometer, 60 dB nHL. By the employed criterion, the perception of individual components of the utilized frequency band in all tested individuals appeared similar. The percentage values, indicated in the text below and listed in the respective illustration (Fig. 2), characterize therefore the sensation of distinct components as well as of the whole frequency band of applied stimuli.

The age dynamics of sensitivity to the 12.5-, 14-, and 16-kHz frequencies resembled the pattern typical for the lower frequencies. At 12.5-, 14-, and 16-kHz frequencies too, the

number of subjects perceiving the respective tones within the 60-dB nHL intensity range, systematically diminished from 90-100% in the age group of 30-39 years to essentially zero in the age group of 70-79 years. The reduction was the case in both females and males and occurred in steps of about 20% per age decade (Fig. 2).

At 12.5-, 14-, and 16-kHz frequencies, as at the lower ones, females displayed better hearing acuity than males. The gender differences were particularly obvious in the age groups of 30-39, 40-49, and 50-59 years (Fig. 2). In these three consecutive age decades the numbers of females, who percept the applied frequencies within the 60-dB nHL intensity range, exceeded those of males by 11.0, 18.0, and 29.4%, respectively. The gender difference extended thus from the age group of 30-39 years to that of 40-49 and, especially, 50-59 years. In the following two age groups, 60-69 and 70-79 years, the numbers of females and males, who percept the tones of 12.5-, 14-, and 16-kHz frequencies, were significantly less and almost equal. Correspondingly, the gender differences in perception indices decreased and amounted on the mean to 2.5 and 0.1%, respectively. Similar increases in gender differences of hearing impairments from the age of 30-39 years via 40-49 to 50-59 years, while their decreases at the age of 60-69 and, especially, 70-79 years were observed at 8- and 10-kHz frequencies (Table). At far lower frequencies, 0.125-6 kHz, the gender differences hardly showed any trend by age: in separate age decades, the differences in hearing-loss characteristics between males and females were generally of similar orders.

Discussion. Confirming the conventional notion [2,3], a systematic decrease in hearing acuity with age has been found in the present study. Also consistent with the previous data [8,10], our results show that the first signs of presbycusis occur at high acoustic frequencies. In males, this is evident already at an age of 30-39 years and involves 10-16-kHz frequencies. In the next age decade, 40-49 years, the hearing loss in males covers additional lower frequencies, 6 and 8 kHz, the auditory impairment being thus occupied a frequency range of 6-16 kHz. In females, presbycusis begins

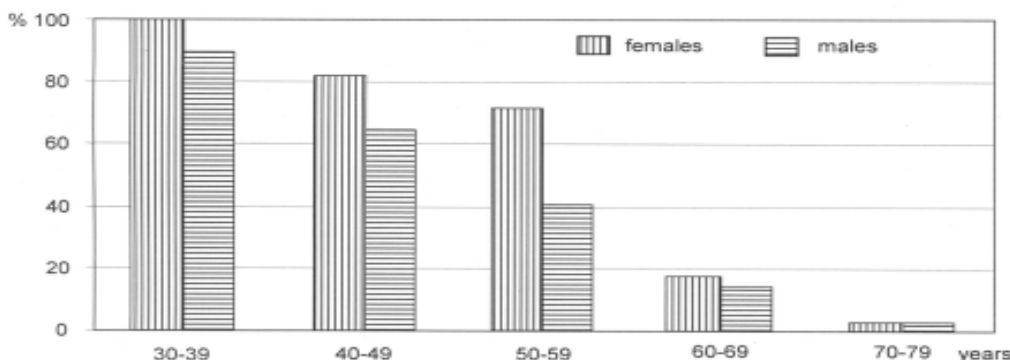


Fig. 2. Numbers of females and males (%) of different ages (years) perceiving 12.5-16-kHz audiometric frequencies within the intensity range of 60 dB nHL.

later, at the age of 40-49 years, and, in contrast to males of that age, affects exclusively the highest frequencies, 12.5-16 kHz. In the following age decade, 50-59 years, the hearing loss in males and females includes the frequencies of 6-16 and 10-16 kHz, respectively. The hearing acuity at lower frequencies in this age period is generally still within the normal limits. In the further age decade, 60-69 years, the hearing loss is accentuated and spreads over the principal speech band, involving in both genders the same frequencies, 0.5-16 kHz. In the next age decade, 70-79 years, the hearing loss is also similar in females and males and covers the total range of audiometric frequencies, 0.125-16 kHz. In all age groups manifesting presbycusis, the magnitude of a hearing loss systematically increases from the lower to the higher sound frequencies. The audiometric curves in both genders have respectively a descending slope.

In all age decades, females exhibit better hearing than males. The gender differences in auditory thresholds are particularly apparent at high sound frequencies, 8-16 kHz. Going beyond our preliminary results [1], the current observations additionally demonstrate that similar gender differences in hearing thresholds also exist at lower frequencies, 3-6 kHz. This is particularly obvious in the groups of older subjects, 60-69 and 70-79 years of age, where the hearing loss is most severe. In contrast, at still lower frequencies, 0.125-2 kHz, the thresholds even in the oldest inspected subjects, 70-79 years, are mostly within the near-normal range, 20-30 dB, and do not demonstrate any regular gender dependence.

The results of the present study prove the different dynamics of age-related hearing impairments in females and males. The peculiarities concern selectively 8-16-kHz frequencies that appearing the most complaint range of the ageing process. From the age of 30-39 years to that of 40-49 and, especially, 50-59 years the dynamics of threshold decrements are steeper in males than in females. As a result, the gender differences in hearing consistently increase, the maximal discrepancies being reached just in the age of 50-59 years. In the ages of 60-69 and 70-79 years, in contrast, the presbycusis is more accelerated in females than in males. As a result, the gender differences in hearing acuity gradually smooth. Moreover, at the highest frequency band, 10-16 kHz, the perception characteristics in males and females hold actually the same indices. The peculiar dynamics of hearing threshold alterations with age in females and males are difficult to judge at lower audiometric frequencies due to irregular or no hearing disturbances in the most of age groups inspected, 30-39, 40-49, and 50-59 years.

Our data extend previous human and animal observations that similarly demonstrated a decrease in gender differences of hearing indices at relatively older vs. younger age periods [2,6]. The gender dissimilarities in the dynamics of hearing alterations with age can have a relationship with the peculiarities of hormonal changes in females and males, reflecting

the variances in general ageing process. At the age of 50-59 years, the hormonal status in females undergoes dramatic modifications. The present study indicates that the acceleration of hearing-loss dynamics in females starts just after this age. While hormonal influences on hearing have been discussed, their precise mechanisms remain to be elucidated. Additional investigations utilizing objective methods of hearing assessments, such as otoacoustic emissions and auditory evoked potentials, may shed further light on the causes of gender peculiarities of presbycusis.

REFERENCES

1. შარაშენიძე ნ., თუშიშვილი მ., შახტი ი., ხეჩინაშვილი ს., ქვენიშვილი ზ. სმენის ასაკობრივი დაქვეითება: სქესზე დამოკიდებულება. *ექსპერ კლინიკური მედიც* 2006; 26(1): 9-15.
2. Bowman D.M., Brown D.K., Kimberlay B.P. An examination of gender differences in DPOAE phase delay measurements in normal-hearing human adults. *Hear Res* 2000; 142: 1-11.
3. Collins J.G. Prevalence of selected chronic conditions: United States, 1990-1992. *Vital Health Stat* 1997; 10(194): 1-89.
4. Gates G.A., Casperly D.M., Clark W., Pillsbury H.C., Brown S.C., Dobie R.A. Presbycusis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 100(4): 266-271.
5. Gates G.A., Mills J. Presbycusis. *Lancet* 2005; 366: 1111-1120.
6. Guimaraes P., Zhu X., Cannon T., Kim S., Frisins R.D. Sex differences in distortion product otoacoustic emissions as a function of age in CBA mice. *Hear Res* 2004; 192: 83-89.
7. Kardava A. The significance of a stress in hearing disturbances. In: *Modern Trends in Otolaryngology. German-Georgian Joint Symposium. Abstracts*. Tbilisi, 1999: 33.
8. Johnson F.G., Hawkins J.S. Sensory and neural degeneration with aging, as seen in microdissections of the human inner ear. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1972; 81(2): 179-193.
9. Schuknecht H.F. Further observations on the pathology of presbycusis. *Arch Otolaryngol* 1964; 80(4): 369-382.
10. Schuknecht H.F., Gacek M.R. Cochlear pathology in presbycusis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993; 102: 1-16.
11. Sixt E., Rosenhall U. Presbycusis related to socioeconomic factors and state of health. *Scand Audiol* 1997; 26(3): 133-140.

SUMMARY

AGE-RELATED HEARING LOSS: GENDER DIFFERENCES

Sharashenidze¹ N., Schacht² J., Kevanishvili¹ Z.

¹Center of Audiology and Hearing Rehabilitation, Tbilisi, Georgia; ²Kresge Hearing Research Institute, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA

Hearing thresholds were measured in 224 Tbilisi citizens, 128 females and 96 males, at the frequencies of 0.125-16 kHz. None of the subjects reported any job-related noise

exposures or other potentially confounding history. Initial signs of age-related hearing impairments were detected in females and males of 40-49 and 30-39 years of age, respectively. In both genders they involved high frequencies. In the following age decades, 50-59, 60-69, and 70-79 years, the hearing losses increased in magnitudes and extended to lower frequencies. From the age of 30-39 years to that of 40-49 and 50-59 years the dynamics of threshold elevations appeared more rapid in

males than in females. The gender differences in hearing acuity increased respectively in this age period. Thereafter, in the ages of 60-69 and 70-79 years, the hearing alterations became steeper in females than in males. As a result, the gender differences in hearing smoothed significantly.

Key words: age-related hearing loss; presbycusis; gender differences; age dynamics.

РЕЗЮМЕ

ВОЗРАСТНАЯ ТУГОУХОСТЬ: ЗАВИСИМОСТЬ ОТ ПОЛА

Шарашенидзе¹ Н.Д., Шахт² И., Кеванишвили¹ З.Ш.

¹Центр аудиологии и слуховой реабилитации, Тбилиси, Грузия;

²Институт исследования слуха им. Кресга, Мичиганский Университет, Анн Арбор, Мичиган, США

Пороги слышимости определены у 224-х жителей г. Тбилиси. 128 обследованных были женщины, 96 – мужчины. Возраст исследуемых находился в пределах 30-79 лет. Остроту слуха измеряли тональной аудиометрией в частотном диапазоне 0.125-16 кГц. Результаты исследования показали, что тугоухость начинает проявляться у женщин и мужчин соответственно в возрасте 40-49 и 30-39 лет. Процесс охватывает преимущественно высокие частоты. В последующем, в возрасте 50-59, 60-69 и 70-79 лет, снижение слуха прогрессирует, при этом патология распространяется и

на более низкие частоты. Во всех возрастных группах слуховые расстройства нарастают от более низких частот к более высоким. Аудиометрические кривые, соответственно, имеют нисходящую конфигурацию. С возраста 30-39 по 40-49 и 50-59 лет динамика снижения слуха быстрее у мужчин, чем у женщин. В результате, половые различия в слуховых порогах нарастают. В возрасте 60-69 и 70-79 лет, наоборот, темп возрастной тугоухости выше у женщин, чем у мужчин. По этой причине, половые различия в остроте слуха нивелируются.

INTERAURAL PITCH PERCEPTION DIFFERENCE: DEPENDENCE UPON INTERNAL AND EXTERNAL FACTORS

Мьрбе¹ D., Kevanishvili² Z., Kuhlisch¹ E., Hofmann¹ G., Zahnert¹ Th.

¹Technical University, Dresden, Germany; ²Centre of Audiology and Hearing Rehabilitation, Tbilisi, Georgia

The conversion of stimulus frequency into pitch has been proved to be not identical in parallel routes of auditory system [8,11]. Due to divergence in bilateral transfer function, the tones of the same frequency, applied consecutively to both ears, are judged by the listener as possessing different rather than the same pitch. To achieve the pitch

identity, the frequency of the tone in one ear has to increase or decrease, the deviation of the varied, test tone from the constant, reference one being the measure of the phenomenon referred to as an interaural pitch perception difference, IPPD. The event was described in normally hearing subjects [11]. Correspondingly, the IPPD was consid-

ered to reflect normal rather than pathological auditory state. The dependence of the IPPD on stimulus parameters as well as on hearing thresholds was investigated and the arguments were put forward, supporting likely the involvement of both peripheral receptor and central neural processes in the phenomenon [11]. However, in the former studies the IPPD had hardly been assessed thoroughly. Rather, the offered speculations were based on limited numbers of cases and/or on incidental observations.

To promote the better understanding of IPPD mechanisms, in the present study the gender and stimulus frequency dependence of IPPDs, as well as the IPPD differences under left/right vs. right/left ear presentations of the reference and test tones, respectively, have been investigated. The young professional musicians were examined exclusively, keeping in mind the unique frequency discrimination capabilities of subjects just of this occupation [6]. A rather large sample size was used to ensure the confidence of conclusions reached. All tested listeners were confirmed to possess a normal hearing and, thus, a normal cochlear function bilaterally, that hoped to assist the elucidation of central shares in the fulfilment of the phenomenon.

Material and methods. The data were collected in 32 female and 31 male musicians of 22.4 ± 3.6 and 22.9 ± 2.2 years of age, respectively. Before the start of investigations, the hearing was checked audiometrically and in all individuals it had been verified to be bilaterally normal. The IPPD test was accomplished through the conventional paradigm [7]. Tone pulses, generated by two oscillators, were presented by means of the earphones to the subject, sat in a sound-treated room. One oscillator served as the source of the constant tone. The other was equipped with a tuning knob, permitting to vary the frequency of the tone infinitely. The constant and varied, i.e. the reference and test tones were applied to the opposite ears alternatively, although without any intervals between. The intensity of both tones was identical, 50 dB SL. To avoid the transients, the tone pulses arose and ceased gradually at zero crossings. The constant part of the stimuli, plateau, amounted to 1 s and the rise and decay time was 10 ms each. The creation of tone pulses as well as synchronization of oscillators for consecutive presentation of stimuli to one and the other ear was achieved by the electronic switch. The frequency of the reference tone was fixed in the first oscillator at 500, 1000, or 2000 Hz. Manipulating the knob of the second oscillator, the subject had to match the pitch of the test tone in the respective ear to that of the reference tone in the other ear. In each measuring run, the test frequency value, F_t , was related to the corresponding reference frequency value, F_r , and via the special formula (see e.g. [3]) the frequency difference in cents, ΔF , was determined. Just the frequency difference between the test and reference tones in cents was considered to be the measure of the IPPD.

At least two pretest runs were accomplished at the start of each experiment to get the subject familiar with the procedure. To avoid any predisposition, the frequency indicator of the variable tone on the display of the oscillator was shaded from the subject. In one trial, labelled as LrRt, the reference tone was fed to the left ear and the test tone to the right ear. In the other, RrLt, the test tone in the left ear had to match with the reference tone in the right ear. Both LrRt and RrLt trials were performed three times at each of three reference frequencies utilized. To prevent further the biasing, three identical runs were fulfilled in different trials with the reference frequencies succeeding randomly. The starting frequency and the ears of reference/test tone presentations were also randomly chosen. Before each test-session the stimulus generating system has been calibrated both for the frequency and intensity as well as for stimulus presentation mode.

Three principal approaches have been undertaken to characterize the IPPD, in general, and to check its dependence upon potential items, in particular. First, to get the common outlook on IPPD patterns over all performed estimations, the means of IPPD values of three identical test runs were calculated in each of 63 subjects for each of three frequencies, 500, 1000, and 2000 Hz, and of two stimulus presentation modes, LrRt and RrLt. They were regarded as individual IPPDs. Afterwards, a histogram of distribution of individual IPPDs has been built up, arbitrary utilizing a sampling width of four cents. Second, an analysis of variance of individual IPPD scores was performed to assess the significance of three factors: the gender of tested subjects, the frequency of applied stimuli, and the ears of reference/test tone presentations. To promote the disclosure of trends, a profile (interaction) plot of marginal means of dependent variables has been created also. The behaviour of the plot lines was inspected to judge whether the marginal means were equidistant across the variables, just the absence of the equidistance being considered as a proof of interactions between examined factors [12]. Absolute IPPD indices were utilized in the respective experiments throughout. They coincided with individual IPPDs, the sign of corresponding scores had been ignored only. Third, the correlation between individual IPPDs under LrRt and RrLt stimulus presentation modes was estimated separately for 500-, 1000-, and 2000-Hz tone frequencies. In this way, the interrelationship of IPPD signs in LrRt and RrLt, i.e. under opposite presentation modes of the reference and test tones was determined.

The confidence of IPPD measurements was inspected in individual test runs, applying the reproducibility index, RI. The RI was proved earlier to be a sensitive measure of intertest variability of IPPDs [6]. As earlier, IPPD values of three identical test runs were estimated and the lowest score was subtracted from the greatest one, just the difference between being regarded as the RI.

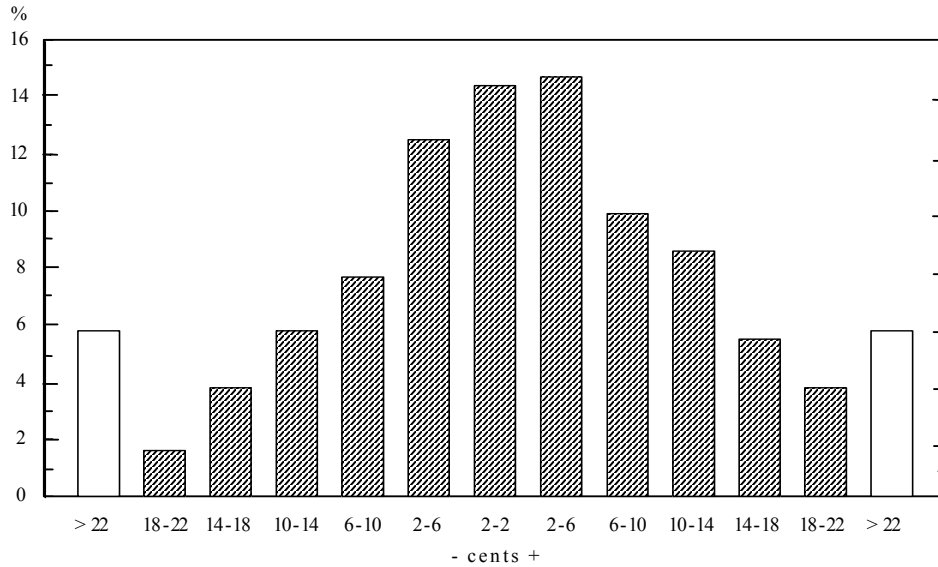


Fig. 1. Distribution of individual IPPD values (4-cent sampling width) of all tested subjects, $N=63$, at all three tone frequencies, 500, 1000, and 2000 Hz, and under both modes of reference and test stimulus presentations, LrRt and RrLt.

Results. The analysis of variance of individual measurements did not reveal any trend over three consecutive test runs applied in each of examined persons at each of three tone frequencies and two stimulus application modes. The lack of the factor of repetition had to be expected, considering a random rather than a regular manner of offering of separate runs. The absence of the biasing substantiated *per se* the way of determination of mean individual IPPDs as well as of RIs.

A regular decrease of incidences of individual IPPD magnitudes was found as a function of IPPD values (Fig. 1). It scattered symmetrically to both negative and positive wings of the histogram. The incidence of the middle sample with the IPPD magnitudes in the range of -2 to +2 cents amounted to about 14%. Those of the negative and positive marginal samples with the magnitudes of 18-22 cents approximated 2% and 4%, respectively. The samples, exceeding -22 and +22 cents, covered about 6% of cases each. The mean absolute IPPD, averaged over all subjects across three tone frequencies and two stimulus presentation modes, amounted to 10.4 cents.

The gender did not appear to be any IPPD determinant. The mean absolute IPPD value, averaged across three frequencies, 500, 1000, and 2000 Hz, and two stimulus presentation modes, LrRt and RrLt, amounted to 10.7 and 10.2 cents in females and males, respectively. The difference was thus quantitatively negligible. It was proved furthermore to be statistically non-significant.

In contrast to the gender, the IPPD scores reliably correlated with the applied tone frequency. The lowest IPPD indices were observed at the frequency of 500 Hz. At the

frequency of 1000 Hz, the IPPDs were larger. Still greater IPPDs were found at the frequency of 2000 Hz. The absolute IPPDs in both genders and under both stimulus presentation modes at the frequencies of 500, 1000, and 2000 Hz amounted on the mean to 8.0, 11.2, and 12.0 cents, respectively.

The IPPDs differed under opposite stimulus presentation modes as well, the LrRt mode demonstrating greater values than the RrLt one (Fig. 2). The mode difference exhibited *per se* the frequency dependence. The mean absolute IPPDs, averaged across both genders, at the frequency of 500 Hz under the LrRt and RrLt modes were identical and equalled 8.0 cents. At the frequency of 1000 Hz they amounted to 12.4 and 10.1 cents, respectively, while at the frequency of 2000 Hz to 13.8 and 10.2 cents, respectively. The difference between the LrRt and RrLt modes extended thus from 0 cent at 500 Hz, through 2.3 cents at 1000 Hz, to 3.6 cents at 2000 Hz. To clarify the trends, manifested in mean estimations, individual IPPDs were subjected to the three-factorial analysis of variance with 'gender' as a between-subject factor and 'frequency' and 'side' of presentation of the reference and test tones as within-subject factors. The item of the 'gender' has not been proved to have any influence upon IPPD values ($p=0.661$). On the other hand, both 'frequency' and 'side' have been confirmed to be highly significant factors, regulating IPPD magnitudes ($p=0.009$ and $p=0.028$, respectively). The interaction between 'frequency' and 'side' just missed the significance level ($p=0.06$). Furthermore, the profile plot of IPPD marginal means, created for LrRt and RrLt stimulus presentation modes, demonstrated a divergent rather than a parallel pattern (Fig. 2): the plot lines coincided at 500 Hz, departed at 1000 Hz, and deviated further at 2000 Hz, proving the interaction of factors of 'frequency' and 'side'.

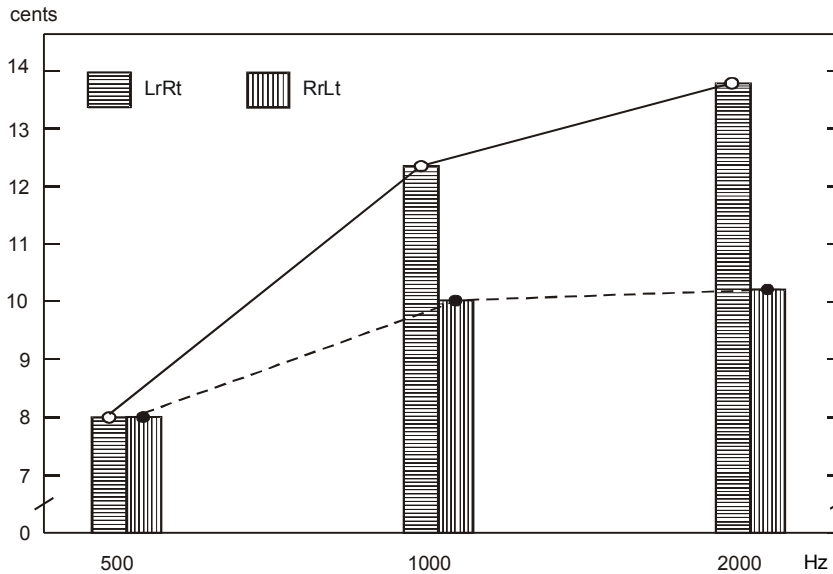


Fig. 2. Profile plot of marginal means of absolute IPPD values at 500-, 1000-, and 2000-Hz tone frequencies under LrRt and RrLt modes of reference and test stimulus presentations.

Individual IPPD pairs under LrRt and RrLt stimulus presentation modes owned predominantly opposite polarities. Possessing, for example, the positive sign under the LrRt mode, IPPDs inverted to the negative one under the RrLt mode and *vice versa*. However, in 35, 30, and 28% of the entire individual results, obtained at the frequencies of 500, 1000, and 2000 Hz, respectively, IPPDs under both modes displayed the same polarity, i.e. were positive or negative irrespective of the ears of the reference and test tone presentations. The unipolarity of IPPD pairs happened under low RIs as well, i.e. under high reproducibility of individual measurements. Looking for the interdependence of coupled LrRt and RrLt data, a negative correlation was revealed at all three tone frequencies applied, 500, 1000, and 2000 Hz. It likely reflected the bipolar pattern of IPPD organization under opposite stimulus presentation modes. However, the correlation coefficients were rather small: $r=-0.14$ (not significant), -0.38 ($p=0.003$), and -0.46 ($p=0.0005$), respectively. This could be judged as the evidence that the bipolar IPPD organization was not universal but was combined with the unipolar one. The greater values of correlation coefficients and their statistical reliability at higher vs. lower tone frequencies evidently mirrored the increase of incidences of bipolar and, correspondingly, the decrease of those of unipolar IPPD estimations.

Discussion. The choice of musicians for test persons in the present IPPD study was motivated by the unique frequency discrimination capabilities of subjects just of this particular occupation [6]. Earlier [7], the abundant intra- and interindividual variability of IPPDs was found in samples of other professional trades due to much restricted and dispersed discrimination skills, this significantly hampering the reliability of the data.

No gender difference was traced in our investigations in IPPD scores. It appears thus that the IPPD mechanism, irrespective of the concrete processes involved, operates in females and males similarly. On the other hand, the IPPDs in both genders demonstrated a reliable dependence upon the stimulus frequency: lowest IPPD scores were observed at 500 Hz, IPPD indices were larger at 1000 Hz, while still greater IPPD values were found at 2000 Hz. Attempting to explain the frequency dependence of the IPPD, it has to mention that the IPPD event at first approximation resembles the phenomenon of binaural diplacusis that definitely relates with asymmetrical peripheral lesions (see below). Correspondingly, the IPPD could also be ascribed to the asymmetrical cochlear abnormalities or, at least, to the inherent differences in left and right inner-ear structures [11], the divergences presumably being accentuated in cochlear strips tuned just to higher sound frequencies. However, all subjects in our material owned a perfect hearing in both ears at the entire audiometrical frequency band, including three tones applied. On the other hand, the evidence exists in the literature, validating the concept that the IPPD is primarily mediated by normal physiological processes in central auditory pathway rather than occurs due to hypothetical differences in left and right peripheral channels, e.g. of inner ears [11].

Judging the IPPD as a manifestation primarily of central events, one can assume that the general excitation patterns, following the stimulation of one and the other ear by the tones of the same frequency, differ, just the amount of the difference being the determinant of the IPPD. It can correspondingly be proposed that the interaural difference in left and right central excitation patterns is negligible at lower stimulus frequency, while regularly increases at higher ones. The difference could be related *per se* directly with

the degree of lateralization of cochlear outputs and inversely with that of bilateralization, these both processes determining the extent of convergence of left and right monaural channels into the same neural aggregates of parallel halves of central auditory path. The limited is lateralization and, respectively, the stronger is bilateralization of each cochlear output in symmetrical auditory structures, i.e. the greater is a binaural fusion, the slighter should be the interaural difference in central excitation patterns and, hence, the smaller should be the IPPD scores. *Vice versa*, the abundant lateralization and, respectively, the scanty bilateralization of cochlear outputs, i.e. a slighter binaural fusion, extends evidently the chance of pronounced interaural difference in central excitation patterns, leading to the greater IPPD scores. This logic finds the confirmation in animal studies. It has been shown [5] that the low-frequency monaural tones due to proportional bilateralization of cochlear outputs activate contralateral and ipsilateral auditory structures equally. The high-frequency tones, conversely, have restricted bilateralization properties, i.e. the basis for binaural fusion, but preferentially trigger contralateral structures. In line with these results, in later human investigations (e.g. [9]) the binaural fusion of monaural channels in generators of auditory brainstem response was proved to be reliable with low-frequency stimuli, being hardly, if ever, evident with high-frequency ones.

The phenomenon of masking level difference, MLD, should be reminisced in the same connection. It consists in a release of signals from masking effects of noise in binaural out-of-phase vs. in-phase stimulus presentation modes. Being determined by the convergence of bilateral cochlear outputs into central auditory structures, the event operates exclusively at low sound frequencies [2,10]. The drop in MLD scores at high frequencies obviously reflects the conversion of cochlear output template from preferentially bilateral pattern into preferentially unilateral (contralateral) one. The shift signifies the lessening of the degree of binaural fusion of monaural outputs and seems to be linked with phase-matching and intensity-matching cues of sound localization mechanism, these operating just at low and high stimulus frequencies, respectively (cf. [9]).

Speculations on the concern of central auditory structures in the frequency dependence of the IPPD could be summarized as follows. The impulses from one and the other ear, triggered by low-frequency sounds, reach and activate identical or slightly different central neural aggregates. A favourable condition for identical or slightly different pitch perception is thus created, that determining no or small IPPDs. Conversely, the impulses from one and the other ear, triggered by high-frequency sounds, reach and activate distinctly different central neural aggregates. A favourable condition for different pitch perception is created thus, that determining greater IPPDs.

In our investigations the IPPDs appeared larger under administration of the reference and test tones to the left and right ears, respectively, i.e. under the LrRt mode, than, conversely, to the right and left ears, respectively, i.e. under the RrLt mode. The influence of the side of the reference and test tone presentations was obvious again at the highest frequency applied, 2000 Hz. Similar trend had been detected at the intermediate frequency, 1000 Hz. At the lowest frequency, 500 Hz, the side difference was lacking. The tone-specific cue in the side dependence of the IPPD could be explained, taking into account, as earlier, the different pattern of central distribution of cochlear outputs under application of stimuli of low and high frequencies. Low-frequency reference and test tones applied to the left and right, while then to the right and left ears, respectively, due to poor lateralization and abundant bilateralization should activate right- and left-side central auditory structures proportionally under both stimulus presentation modes. This should restrain the IPPD differences under left/right vs. right/left stimulus presentation modes. In contrast, high-frequency reference and test tones administered to the left and right, while then to the right and left ears, respectively, due to abundant lateralization and poor bilateralization should preferentially activate right- and left-side, while then left- and right-side central auditory structures, respectively. This should promote the side difference in IPPDs. The right and left hemispheres are known to fulfil specific functions in processing of non-verbal and verbal acoustic information, respectively (e.g. [13]). Nevertheless, the concrete reason of the IPPD side biasing is difficult to judge. It is hard to explain in particular the greater IPPD values when applying the reference and test tones to the left and right ears, respectively, i.e. under the LrRt mode, and, thus, when directing impulses, triggered by the reference and test tones, preferentially to the right 'non-verbal' and left 'verbal' hemispheres, respectively. *Vice versa*, it is difficult to explain the smaller IPPD values when applying the reference and test tones to the right and left ears, respectively, i.e. under the RrLt mode, and, thus, when directing impulses, triggered by the reference and test tones, preferentially to the left 'verbal' and right 'non-verbal' hemispheres, respectively. Whatever is a concrete mechanism, the side, as the frequency dependence of the IPPD underlines the significance of central rather than peripheral factors in the fulfilment of the phenomenon.

Under application of the reference tone to the left and then to the right ear and, correspondingly, of the test tone to the right and then to the left ear the IPPDs mostly owned the opposite polarities. The high incidence of the bipolar IPPDs signifies that the left and right routes of the pitch perception system are set in a peculiar pattern: one route is tuned to the higher pitch, while the other to the lower one. As a result, one route seems to increase, while the other to decrease the pitch of a nominal tone, leading thus to the bipolar IPPD estimations. Contrasting to this trend, in individual cases the IPPDs displayed the same sign, i.e. remained positive or negative irrespective of

the side of application of the reference/test tones. The unipolarity of IPPD pairs had been confirmed in low RI cases and, hence, under high IPPD reproducibility too, proving thus that it was not accidental but mirrored the inherent events. It could therefore be considered that the peculiar bilateral organization of the pitch perception system, determining the bipolar IPPDs, operates not in all cases. In individual subjects and/or at particular frequencies under application of the test tone either to the left or right ear the pitch in both routes of the pitch perception system is judged higher or, conversely, lower of that of the nominal frequency of the reference tone. In such instances the bilateral IPPDs are naturally differed by the amount but not by the sign.

The bipolar IPPD estimations occurred more often at higher than at lower tone frequencies. As judged from the values of correlation coefficients, the interdependence of left/right data seemed correspondingly more regular at higher than at lower tone frequencies. The frequency cue of lateralization/convergence events in central auditory structures should be recalled once again when trying to explain the frequency dependence of unipolar/bipolar IPPD judgments. Profuse bilateralization and abundant convergence, peculiar to low frequencies, could hamper the contrasting arrangement of the pitch matching system. This should limit bipolar and, respectively, promote unipolar pitch estimations. Conversely, abundant lateralization and scanty convergence, peculiar to high frequencies, evidently promote the polar arrangement of the pitch matching system, with one lateral route tending to increase, while with the other to decrease the pitch of a tone above and below its nominal frequency. This should promote the bipolar pitch judgments.

The IPPD can be collated with the phenomenon of binaural diplacusis [1]. The latter signifies the perception of two different pitches under binaural application of tones of the same frequency and seems thus to carry the IPPD quality. However, the contrarities between could in parallel be noted. First, the IPPD is inherent to normally hearing subjects, being particularly reliable in those of unique frequency discrimination capabilities, e.g. in musicians. The binaural diplacusis, in contrast, accompanies otological pathologies, e.g. labyrinthine hydrops and stapes surgery. Second, the IPPD paradigm operates under consecutive applications of the reference and test tones into one and the other ear, while is lacking under diotic stimulation. The diplacusis, on the contrary, appears just under diotic stimulation. Third, the argumentations above favour the leading role of central neural events in the IPPD. The diplacusis, in contrast, accompanies peripheral lesions. Accepting the differences between IPPD and diplacusis, one can nevertheless not oppose principally their essences. Peripheral factors, e.g. bilateral difference in cochlear and even in middle-ear fine structures, could not be excluded in the IPPD mechanism. Conversely, central processes could participate in the diplacusis events along with primarily peripheral ones.

REFERENCES

1. Bracewell A. Diplacusis binauralis - a complication of stapedectomy. *J Laryngol Otol* 1966; 80: 55-60.
2. Durlach N.I., Colburn H.S. Binaural phenomena. In: Carterre E.C., Friedman M.P., eds. *Hearing*. New York, San Francisco, London: Academic Press, 1978; V/4: 365-466.
3. Fasold W., Kraak W., Schirmer W. Eds. *Taschbuch Akustik*. Berlin: Verlag Technik, 1984.
4. Green D.M., Yost W.A. Binaural analysis. In: Keidel W.D., Neff W.D., eds. *Auditory System*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1976; V/2: 461-480.
5. Hirsch J.E. Effect of interaural time delay on amplitude of cortical responses evoked by tones. *J Neurophysiol* 1968; 31: 916-927.
6. Hofmann G., Mьrbe D., Kuhlisch E., Pabst F. Unterschiede des auditiven Frequenzdiskriminationsvermьgens bei Musikern verschiedener Fachbereiche. *Folia Phoniatr Logop* 1997; 49: 21-25.
7. Hofmann G., Tymnik G., Pabst F. Untersuchungen zur rezeptiven Musikalitьt mit Hilfe eines binauralen Frequenzdiskriminationstests. *Folia Phoniatr Logop* 1995; 47: 236-241.
8. Jeffress L.A. Variation in pitch. *Am J Psychol* 1944; 57: 63-76.
9. Kevanishvili Z., Aphonchenko V., Kajaia O., Lagidze Z., Khvoles R. Binaural convergence in the auditory electric response generation systems. In: *ICH. VIII. Internat Cochlea-Sympos Halle (Saale) 1987*. Halle (Saale): Martin-Luther-Universitьt Halle-Wittenberg, 1988: 108-110.
10. Kevanishvili Z., Lagidze Z. Masking level difference: An electrophysiological approach. *Scand Audiol* 1987; 16: 3-11.
11. Van den Brink G. Experiments on binaural diplacusis and tone perception. In: Plomp R., Smoorenburg G.F., eds. *Frequency Analysis and Periodicity Detection*. Leyden: Sythoff Publishers, 1970: 62-72.
12. Winer B.J., Brown D.R., Michels K.M. *Statistical Principles in Experimental Design*. New York: McGraw-Hill, 1991.
13. Zatorre R.J., Evans A.C., Meyer E., Gjedde A. Lateralization of phonetic and pitch discrimination in speech processing. *Science* 1992; 256: 846-849.

SUMMARY

INTERAURAL PITCH PERCEPTION DIFFERENCE: DEPENDENCE UPON INTERNAL AND EXTERNAL FACTORS

Mьrbe¹ D., Kevanishvili² Z., Kuhlisch¹ E., Hofmann¹ G., Zahnert¹ Th.

¹Technical University, Dresden, Germany; ²Centre of Audiology and Hearing Rehabilitation, Tbilisi, Georgia

Tone pulses were presented consecutively to one and the other ear in normally hearing musicians. The frequency of pulses in one, reference ear was fixed. That in the other, test ear varied to achieve the same pitch of tones in both ears.

The frequency deviation of the test tone from the reference one was judged as the interaural pitch perception difference, IPPD. No dissimilarities in IPPDs were found between females and males. On the other hand, in both genders the IPPD scores were greater at higher than at medium and, especially, at lower tone frequencies, 2000, 1000, and 500 Hz, respectively. Also, the IPPDs displayed greater values when the reference tone was administered to the left ear, while the right ear served for the application of the test tone, LrRt, than when the reference tone was delivered to the right ear, while the test tone was applied to the left ear, RrLt. The IPPD

differences under LrRt and RrLt stimulus presentations modes were prominent just at higher than at medium and, especially, at lower tone frequencies. The results are interpreted proceeding from the peculiar coding of low- and high-frequency acoustic information into brain auditory structures. Correspondingly, the IPPD is considered to be a consequence of central neural rather than of peripheral receptor events.

Key words: interaural pitch perception difference; gender dependence; stimulus frequency dependence; left-ear vs. right-ear dependence; mechanisms involved.

РЕЗЮМЕ

МЕЖУШНОЕ РАЗЛИЧИЕ ВОСПРИЯТИЯ ЧАСТОТЫ: ЗАВИСИМОСТЬ ОТ ВНЕШНИХ И ВНУТРЕННИХ ФАКТОРОВ

Мюрбе¹ Д., Кеванишвили² З.Ш., Кулиш¹ Е., Гофманн¹ Г., Цанерт¹ Т.

¹Технический университет, Дрезден, Германия; ²Центр аудиологии и слуховой реабилитации, Тбилиси, Грузия

Тональные стимулы предъявлялись последовательно в одно и другое ухо молодым музыкантам с нормальным слухом. Частота тона в одном, референтном ухе фиксировалась. В другом, тестируемом ухе она изменялась до полного уравнивания частотного восприятия бинауральных тонов. Частотные расхождения между референтными и тестовыми тонами - междушумные различия восприятия частоты, МРВЧ - у мужчин и женщин оказались одинаковыми. С другой стороны, у исследуемых обоего пола МРВЧ имели большие значения при высокой, чем при средней и, особенно, низкой частотах - соответственно 2000, 1000 и 500 Гц. Показатели МРВЧ были

также выше в тех случаях, когда референтные и тестовые тоны подавались исследуемым соответственно в левое и правое ухо, чем когда они подавались соответственно в правое и левое ухо. Между двумя способами предъявления референтных и тестовых тонов различия были больше при высокой, чем при средней и, особенно, низкой частотах. Полученные данные интерпретируются с учетом особенностей кодировки низко- и высокочастотной акустической информации в стволомозговых слуховых структурах. Соответственно, МРВЧ считается следствием центральных невральных, нежели периферических рецепторных процессов.

THE PROPER TIME FOR HEARING SCREENING IN NEWBORNS

Burdzгла¹ I., Pietsch² M., Chkhartishvili³ B., Kevanishvili¹ Z.

¹Centre of Audiology and Hearing Rehabilitation, Tbilisi, Georgia;

²Ludwig-Maximilian-University, Munich, Germany; ³Javakhishvili State University, Tbilisi, Georgia

During the last decade, the neonatal hearing screening programs have been installed and are in routine function in many advanced European and American countries. The goal

of these programs are the early detection of auditory disturbances and the immediate start of speech therapy practice, aiming to prevent thus speech, intellectual, emotional,

and developmental deficits in hard-of-hearing children [5-9]. In the recent years, the hearing screening procedures in newborns as well as in small children have successfully been implemented in Georgia too (e.g. [1,2]).

Due to apparent benefits, the method of registration of transiently evoked otoacoustic emission, TEOAE, dominates likely over other hearing screening techniques. It is a non-invasive, objective, and fast procedure, while the presence and absence of TEOAEs properly correlates with the normal and abnormal cochlear functions, respectively [8,9]. TEOAEs can be registered immediately after birth [6]. Outer- and/or middle-ear impairments which are rather frequent in early-age newborns can however confound the TEOAE recordings and can lead thus to false-negative judgments on the inner-ear integrity [3,6]. The estimation of an appropriate time for hearing evaluation in newborns via TEOAE recordings seems therefore a crucial problem. To determine this time, in present investigations normally hearing neonates have regularly been tested during five consecutive days after birth.

Material and methods. 269 in-term healthy newborns were inspected. The questionnaire has been developed for parents, which concerned genetic, infection, pregnancy, delivery, blood-content and other medical and paramedical items. In all tested children the questionnaire failed to detect any risk factor that could lead to auditory impairments. The Echo-Screen device was utilized for hearing assessment. Basing upon registration of TEOAEs to 2-4-kHz frequency-band clicks, the instrument offers information on a hearing state of the tested subject. As stipulated, the TEOAEs were picked up from the outer-ear canals. The derivations were accomplished by the probe with a precise microphone in. The tests were evaluated automatically by means of the microprocessor, while the results were displayed on a screen of the device as *pass* or *fail* labeling, that corresponding to the positive and negative estimations of hearing function, respectively. The investigations were performed in maternity hospitals under maximally available silence, while in no case a sound attenuated camera or an isolated room has been utilized. Before the start of each screening procedure, the outer-ear canals of the tested newborns were inspected otoscopically. If necessary, e.g. when detecting the moisture, the ear canals were cleaned and dried out, the screening procedure being accomplished afterwards.

Results. The number of positive responses of the hearing screening tests systematically grew from the first to the fifth consecutive postnatal days. On the first day, they were verified in 51 newborns only out of the overall number of 269 inspected neonates, 19.0% (Fig.). In the remainder 218 newborns, 81.0%, the test failed. On the second day after birth, the TEOAEs were presented in additional 136 newborns. The total number of newborns with the positive la-

beling amounted thus to 51+136=187, i.e. to 69.5%. In 82 newborns, 30.5%, the results remained still negative. On the third postnatal day, the positive results were detected in 52 from 82 children failed the test previously. The total number of the *pass* decisions reached thus 187+52=239, i.e. 88.9%. The amount of the *fail* decisions equaled respectively to 30, i.e. 11.1%. On the fourth day, the normal hearing has been documented in additional 24 newborns. The total score of the *pass* estimations amounted correspondingly to 239+24=263, i.e. to 97.8%, while that of the *fail* estimations to six, i.e. to 2.2%. On the fifth day, all the latter newborns similarly to others also displayed the positive indices. The absolute number of the positive estimations, 263+6=269, i.e. 100.0%, has been reached thus just on the fifth day.

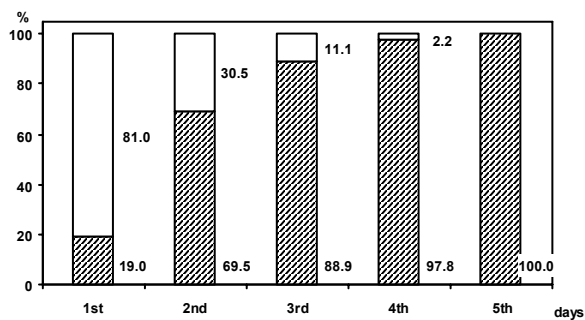


Fig. Positive and negative results (in %) of hearing screening in normally hearing newborns during five consecutive days after birth (1st to 5th). N=269.

Discussion. The most of existing neonatal hearing screening programs imply the examination of newborns during 24 hours [6] or 24-48 hours [5,7] after birth. Our experience demonstrated, however, that on the first and the second postnatal days only restricted numbers of a healthy neonatal population, 19.0% and 69.5%, respectively, manifest the positive TEOAE results. According to our experience, the amount of positive assessments of hearing function regularly increases in the following days, the absolute positive score, 100.0%, being attained on the fifth day only. The data of our investigations are in an agreement with those of recent studies [4], also observing a systematic growth of positive scores of hearing screening in healthy neonates during four consecutive days after birth.

The outer-ear problems may be responsible for the absence of TEOAEs and, correspondingly, for the negative results of hearing tests in neonates. The outer-ear canals can in particular be obstructed by the delivery fluids, the withdrawal of the latter being happened mostly within the first 24 hours of life [4,6]. A prolux of ear-canal walls can also exist during the first 48 hours after birth [4]. When carrying out the hearing screening procedures, the outer-ear canals have to check therefore carefully, while the observed obstacles have to overcome in an appropriate manner. The negative results of hearing assessments may be caused by

the middle-ear pathologies as well, e.g. by effusions into the tympanic cavity, in most cases that being spontaneously resolved during the first two postnatal days. As indicated above, before the start of screening procedures the outer-ear canals of the tested newborns were inspected and, when necessary, cleaned in the present study. The observed negative results could hardly be attributed thus to the outer-ear problems. Correspondingly, they could primarily be ascribed to the middle-ear disorders, e.g. to the effusions into the tympanic cavity.

Proceeding from the results of our observations, just the fifth and later postnatal days are considered as an appropriate time for hearing assessments in neonates. The hearing screening procedures can be performed immediately after birth. The negative results of earlier investigations should be judged however with a caution and should be rechecked and confirmed later. Correspondingly, the conclusions should be offered to the parents when the previous negative results are verified in the following retests. Only the negative results of the fifth and later postnatal days should be elucidated in the follow-up studies. The latter primarily imply the inspection of the middle-ear state by the acoustic impedance measurements, while in newborns with negative screening results, but with a normal middle-ear function the inner-ear integrity should be evaluated by the objective audiometry, that being performed by registrations of auditory evoked potentials, e.g. of auditory brainstem responses [9].

REFERENCES

1. Burdzgla I., Hellbrügge Th., Khundadze I., Pietsch I., Pietsch P., Kevanishvili Z. Der geeignete Zeitpunkt für Neugeborenenhörscreening. *Mittel Norddeutsche Gesell Otorhinolaryng zervkofaz Chir* 2005; 85-87.
2. Burdzgla I., Pietsch M., Sinjiashvili T., Davitashvili O., Kevanishvili Z. Neonatal hearing screening: Experience in Georgia. In: *Infant and Childhood Hearing in Science and Clinical Practice. Book of Abstracts*. Villa Erba, 2006: 43.
3. Chang K.W., Vohr B.R., Norton S.J., Lekas M.D. External and middle ear status related to evoked otoacoustic emission in neonates. *Arch Otolaryngol Neck Head Surg* 1993; 119: 276-282.
4. Korres S., Nikolopoulos T., Feredikis E., Gotzamanoglou Z., Georgiou A., Balatsouras D.G. Otoacoustic emission in universal hearing screening: Which day after birth should we examine the newborns? *ORL* 2003; 65: 199-201.
5. Levi H., Adelman C., Geal-Dor M., Elidan J., Eliashar R., Sichel J.Y., Bar-Oz B., Weinstein D., Freeman S., Sohmer H. Transient evoked otoacoustic emission in newborns in the first 48 hours after birth. *Audiology* 1997; 36: 181-186.
6. McNeills E.L., Klein A.J. Rise/fall rates for repeated click-evoked otoacoustic emission and auditory brainstem response screening in newborns. *Otolaryngol Neck Head Surg* 1997; 116: 431-437.

7. Vohr B.R., Carty L.M., Moore R.E., Letourneau K. The Rhode island hearing assessment program: Experience with statewide hearing screening (1993-1996). *J Pediatr* 1998; 133: 353-357.

8. Welzl-Müller K., Nekahm-Heis D., Stephan K. Neugeborenenhörscreening. *Z Audiol* 2003; 42(4): 18-29.

9. White K.R., Vohr B.R., Behrens T.R. Universal newborn hearing screening using transient evoked otoacoustic emissions: Results of the Rhode island hearing assessment project. *Seminars Hear* 1993; 14(1): 18-29.

SUMMARY

THE PROPER TIME FOR HEARING SCREENING IN NEWBORNS

Burdzgla¹ I., Pietsch² M., Chkhartishvili³ B., Kevanishvili¹ Z.

¹Centre of Audiology and Hearing Rehabilitation, Tbilisi, Georgia; ²Ludwig-Maximilian-University, Munich, Germany; ³Javakhisvili State University, Tbilisi, Georgia

The proper time for hearing screening in newborns via recordings of transiently evoked otoacoustic emission, TEOAE, has been estimated. 269 healthy neonates were investigated during five consecutive days after birth. On the first day, the results of screening were positive in 51 newborns only, 19.0%. In the following days, the number of the positive results systematically grew. In all inspected newborns, 100.0%, the TEOAE procedure was positive on the fifth day only. The fifth and following postnatal days are considered thus to be an appropriate time for hearing assessments in neonates.

Key words: newborn hearing screening; EOAE registration; proper screening time.

РЕЗЮМЕ

ОПТИМАЛЬНОЕ ВРЕМЯ СЛУХОВОГО СКРИНИНГА У НОВОРОЖДЕННЫХ

Бурдзгла¹ И.Б., Питч² М., Чхартишвили³ Б.В., Кеванишвили¹ З.Ш.

¹Центр аудиологии и слуховой реабилитации, Тбилиси, Грузия; ²Университет им. Людвига-Максимилиана, Мюнхен, Германия; ³Государственный университет им. Ив. Джавахишвили, Тбилиси, Грузия

Определено оптимальное время проведения неонатального слухового скрининга, осуществляемого по методике регистрации вызванной отоакустической эмиссии, ВОАЭ. В течение пяти последующих дней после родов исследован слух у 269-и здоровых новорожденных. В

первый день положительный результат зафиксирован лишь в 51-ом случае, 19.0%. В последующие дни число позитивных оценок закономерно росло. У всех новорожденных, 100.0%, ВОАЭ зарегистрирована только на

пятый послеродовой день. Соответственно, оптимальным временем тестирования слуха у новорожденных посредством методики ВОАЭ считаются пятый и последующие дни после рождения.

DIE VERVOLLKOMMUNG DER OPERATIONSTECHNIK DES OHRES MIT DER VERWENDUNG DES KUNSTLICHEN FELSENBEINES

Freigang¹ B., Motsch¹ Ch., Khvadagiani² M., Khvadagiani² E.

¹Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Medizinischen Fakultät, der Otto-von-Guericke Universität, Magdeburg, Deutschland; ²Hals-Nasen-Ohren-Klinik, der Staatlichen Medizinischen Universität, Tbilissi, Georgien

Die komplexe Anatomie des Felsenbeins erfordert vor dem Beginn des operativen Eingriffes intensive Auseinandersetzung mit spezieller Topographie. Präparierübungen am menschlichen Felsenbein sind Voraussetzung für die Kenntnis von anatomischen Besonderheiten dieser Region und für das Erlernen der Grundzüge der Mittelohrchirurgie.

Die dreidimensionale Präparation menschlicher Felsenbeine stellt heute den Goldstandard in der chirurgischen Ausbildung dar [1,2]. Aber wegen verschiedener Gründe gelingt es nicht immer (und in manchen Ländern ist das gar unmöglich) das Felsenbein zu erfinden und daran zu präparieren. Für das Erlernen von operativen Techniken ist das Leichenfelsenbein als Übungsmodell bis heute unübertroffen.

Das Jenaer Felsenbeinmodell ermöglicht sowohl die Darstellung aller Strukturen des Felsenbeines als auch das Erlernen der Präparation mit Bohrer und Meißel und stellt den Einseitig in die Präparationsübungen am humanen Felsenbein dar.

Material und Methoden. Die Präparationsübungen am humanen Felsenbein haben wir im HNO-Laboratorium der Universität Magdeburg durchgeführt, am keramischen Felsenbeinmodell- in der HNO-Klinik der Staatlichen

Medizinischen Universität Tbilissi. Diese Felsenbeinmodelle wurden in Jena entwickelt. Die Modelle bestehen aus Kalziumsulfat und werden in einem speziellen 3-D Druckverfahren hergestellt.

Die verschiedenen anatomischen Strukturen des Felsenbeins sind bei diesen Modellen unterschiedlich farblich gefasst; so z.B. blau- der Sinus Sigmoidens, rot- die Arteria carotis, hellblau- Dura, grau- N. Facialis u.s.w. Die Modelle wurden ursprünglich für die Bearbeitung mit Rohrer und Meißel konzipiert. Feinarbeiten erfolgen dann auch mit Freikuerettieren. Um die Halt der Felsenbeinmodelle zu gewährleisten, wurden die Präparate auf handelsüblicher Kinderknetmasse platziert. Es folgte zunächst das dussere Abmeißeln der kompakten "Knochenschalle", anschließend das Freilegen des Mastoidzellsystems.

Folgende Übungen wurden vorgenommen: Klassische Mastoidektomie mit Darstellen des sinus sigmoidens, des N. Facialis, des Labyrinthblocks, der Dura zur mittleren und hinteren Schdelgrube, darstellen des Amboss.

Verfolgen des Sinus sigmoidens und Darstellen des bulb. venae jugulare. Zurücknehmen der hinteren Gehörgangswand, Eröffnen der Pauke, Freilegen der A. carotis interna entlang ihres Durchtritts durch die Schaedelbasis.

Ergebnisse. Die Bearbeitung mit dem Bohrer oder Meißel entsprach weitgehend der Bearbeitung menschlicher Felsenbeine. Das zum Teil in den Mastoidzellen verbliebene lockere Pulver schränkte die Bearbeitung nicht ein. Die wichtigen anatomischen Landmarken (Sinus sigmoidens, lateralen Bogengang, kurzer Ambossfortsatz) konnten auch durch Anfänger gut lokalisiert werden. Die Präparation des Mastoids und die Darstellung des Sinus sigmoidens bereite keine Probleme.

Für den Anfänger gestaltete sich schwieriger das Auffinden des lateralen Bogenganges. Die Konsistenz des Labyrinthblockes ist bedingt durch das Druckverfahren und ist nicht optimal wiederzugeben, so dass farbliche Darstellung identifiziert werden kann. Die Ossikel sind ausgezeichnet abgebildet. Der Amboss mit kurzem und langem Fortsatz ist gut zu differenzieren.

Bei der Darstellung des Stapesschenkels ist die Auflösung des Druckverfahrens nicht bemerkbar. Präparation des Nervus facialis gelang sicher, durch die Imprägnierung beim Druck besteht hier auch ein spürbarer Konsistenzunterschied, der durchaus mit dem knöchernen Kanal vereinbar ist. Durch farbliche Gestaltung bereitete eine Darstellung der Nerven auch über den im Evaluationsprotokolle geforderten mastoidalen Anteil hinaus keine Probleme, die Lagebeziehung zur Gehörknöchelchenkette und zum Labyrinth liess sich gut darstellen.

Diskussion. Für das Erlernen sicherer Techniken in der Mittelohr- und Mastoidechirurgie ist die genaue Kenntnis der komplizierten anatomischen Gegebenheiten notwendig. Aus diesem Grund ist es gerechtfertigt die Durchführung entsprechender Übungen am Leichenfelsenbein zu fördern, bevor entsprechende Eingriffe an Patienten ausgeführt werden [3].

Es erscheint deshalb unverständlich, warum die Beschaffung von Felsenbeinen sich auch im eigenen Land zunehmend schwieriger gestaltet. Auch Infektionsübungen sind denkbar [4].

Aus diesen Gründen wurde schon mehrfach nach Alternativen für die Felsenbeinpräparation gesucht. Als ein mögliches Modell wurde das Hammelfelsbein vorgestellt [5].

Beim Ausweichen auf Tiermodelle sind jedoch die unterschiedlichsten anatomischen Situationen zu berücksichtigen. Für die Präparationsübungen am Felsenbein wurden auch haptische, virtuelle Modelle in der Computersimulation erarbeitet [6,7]. Diese bedürfen aber eines erheblichen operativen und logistischen Aufwands [7].

Erste Berichte über künstliche Felsenbeinmodelle stammen von Lörpöten und Vorwerk [8].

Diese nach dem Parid-Prototyping-Verfahren hergestellten Modelle wurden als Einstieg in die Präparationsübungen genutzt. Es konnten aber nicht alle Strukturen vollständig abgebildet werden. Zusätzlich war die Herstellung einer ausreichend grossen Stückzahl ökonomisch nicht realisierbar.

Mit dem jenaer Felsenbeinmodell ist der erste Schritt zur Entwicklung einer Modellserie zur Weiter- und Fortbildung begonnen worden.

Die Evaluation anhand einer Standardoperation mit Identifizierung wichtiger anatomischer Landmarken durch Operatoren unterschiedlicher Ausbildungsgrades erbrachte die Einigung als Trainingsmodelle für Felsenbeinpräparationen.

Jenaer Felsenbeinmodell wird sicher die Präparation am humanen Felsenbein nicht vollständig ersetzen, aber dem Anfänger den Einstieg deutlich erleichtern und durch die Darstellung spezieller Besonderheiten die bisherigen Möglichkeiten deutlich erweitern. Hilfreich ist hier die Möglichkeit der farblichen Absetzung der Strukturen, deren Anspaltung und Gestaltung keine Grenzen gesetzt sind.

Problematisch ist bisher noch die Darstellung von Feinstrukturen. Der Stapers ist nur als geschlossene Struktur darstellbar. Das gesamte Labyrinth kann bisher nur als kompakte, farbige, allerdings anatomisch korrekte Struktur und nicht als Hohlraumssystem dargestellt werden.

Für komplizierte Präparationsübungen, Übungen an der Ossikelkette, am Innenohr und am inneren Gehörgang ist aber das natürliche menschliche Felsenbein auch weiterhin unverzichtbar.

LITERATUR

1. Hildmann H. Die Mikrochirurgie des Mittelohres. *Laryngo-Rhino-Otol* 2002; 81:773-774.
2. Marangos N. Ausbildung in der Chirurgie des Mittelohres und des Felsenbeines. *HNO* 1998; 46(3): 201-202.
3. Grees H., Baum U., Roemer W., Zomandl B., Bautz W. CT und MRT des Felsenbeins. *HNO* 2002; 50: 906-919.
4. Beleites E., Schneider G., Fried W., Schumann D., Linss W. 3D-Referenz-implantate für den Gesichts- und Hirnschädel. *Deutsches Ärzteblatt* 2001; 98 (5): 209-213.
5. Koppersmith R.B., Johnston R., Moreau D., Loftin R.B., Jenkins H. Building a virtual temporal bone dissection simulator. *Stud Health Technol Inform* 1997; 39: 180-186.
6. Leuwer R., Pflesser B., Urban M. Die stereoskopische Simulation ohrchirurgischer Eingriffe an einem neuartigen 3D-Computermodell. *Laryngo-Rhino-Otol* 2001; 80: 298-302.
7. Vorwerk U., Begall K. Präparierübungen am künstlichen Felsenbein. *HNO* 1998; 46(3): 246-251.
8. Schwager K., Gilgoma J.N. Keramisches Arbeitsmodell für Felsenbeinübungen - eine Alternative zum humanen Felsenbein? *Laryngo-Rhino-Otol* 2003; 82: 683-686.

SUMMARY

IMPROVEMENT OF THE EAR-SURGERY TECHNIQUE APPLYING ARTIFICIAL TEMPORAL BONES

Freigang¹ B., Motsch¹ Ch., Khvadagiani² M., Khvadagiani² E.

¹Otorhinolaryngological Clinic, Otto von Guericke University, Magdeburg, Germany; ²Otorhinolaryngological Clinic, State Medical University, Tbilisi, Georgia

Study exercises on the temporal bones are a prerequisite for the knowledge of the anatomical features of the respective region and for the precise learning of fundamentals of the tympanic cavity surgery. Natural human temporal bones however are not available in most countries. The search for artificial back-up temporal models are in a wide use therefore in last years. Basing upon the experiences of the handling and visualization of CT data for the three dimensional implant construction, a temporal bone model was developed in the Otorhinolaryngological Clinic of the University of Jena. The model has been distributed to surgeons for training. Classical procedures in mastoid surgery have been performed, exposing sigmoid sinus, facial nerve, labyrinth, dura mater, jugular bulb, and internal carotid artery. The Jena temporal-bone model is highly suitable for preparing exercises, particularly for beginners. The handling with drill and chisel can be learned easily. The calcium sulfate based temporal bone is an alternative training model for mastoid and middle-ear surgery, especially for beginners or in countries where human temporal bones are not available.

Key words: temporal bone; training model; temporal bone anatomy; middle-ear surgery.

РЕЗЮМЕ

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТЕХНИКИ УШНЫХ ОПЕРАЦИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИСКУССТВЕННОЙ ВИСОЧНОЙ КОСТИ

Фрайганг¹ Б., Мотч¹ Хр., Хвадагиани² М.Г., Хвадагиани² Е.М.

¹Университет им. Отто фон Герике, оториноларингологическая клиника, Магдебург, Германия; ²Тбилисский государственный медицинский университет, оториноларингологическая клиника, Грузия

Для изучения анатомии уха и ушных операций необходим опыт препарирования на височной кости человека. По различным причинам, добывание человеческой височной кости для этой цели в большинстве стран затруднено. Поэтому создаются различные модели искусственной височной кости. Для препарирования мы применяли керамические височные кости, разработанные в оториноларингологической клинике университета г. Йены. Производились классические ушные операции с обнажением сигмоидного синуса, лицевого нерва, лабиринта, твердой мозговой оболочки, луковички югулярной вены, внутренней сонной артерии. Искусственная керамическая височная кость особенно полезна для начинающих в целях изучения ушных операций. В ней хорошо выражены все основные ушные анатомические структуры и их можно идентифицировать при помощи бора и стамесок. Заключение, что при невозможности препарирования человеческой височной кости для изучения ушных операций альтернативным способом является применение искусственной керамической височной кости.

THE HEARING SYSTEM UNDER THYROID HYPOFUNCTION

Khechinashvili¹ S., Metreveli² D., Svanidze³ N., Knothe⁴ J., Kevanishvili³ Z.

¹Otorhinolaryngological Clinic, State Medical University, Tbilisi, Georgia;

²Endocrinological Clinic, State Medical University, Tbilisi, Georgia;

³Centre of Audiology and Hearing Rehabilitation, Tbilisi, Georgia;

⁴Otorhinolaryngological Clinic, Technical University, Dresden, Germany

About half of population of Georgia suffers from thyroid dysfunction. A tense social and economical situation, shortcomings in health service, an increased radiation background as well as other factors, causing the iodine deficits, are the reasons of elevated incidences of thyroid disturbances. The thorough examination of impairments, associated with hypofunction of thyroid glands, has therefore a particular significance for Georgia. Hearing losses, speech disorders, physical and mental retardations are frequent satellites of thyroid diseases, that emphasizing the social essence of the topic. Prophylaxis and early rehabilitation of thyroid diseases and, consequently, of accompanying hearing losses imply thus prevention and correction of intellectual shortages and make an in-time diagnosis of linked auditory and vestibular symptoms especially important.

The aim of the present study was the estimation of the inner-ear function in patients with hypothyroidism among Georgian population. A complex of methodological approaches has been selected for planned research, enabling the assessment of peripheral and central shares in a common process of hearing disorders. When starting investigations, it has been considered that there were scanty if any efforts previously for complex audiological inspection of thyroid dyshomones in Georgia.

Material and methods. 50 local residents with clinically confirmed thyroid hypofunction were investigated. The age of selected subjects varied from 10 to 59 years. On the mean it amounted to 34 years. 46 of inspected individuals, 92.0%, were females and remainder four, 8.0%, were males. All applied audiological procedures were performed both prior and after the specific hormonal therapy. The control group included normally hearing healthy subjects of similar ages and of similar gender proportion. The normal ranges of corresponding audiological indices were determined in this group.

A complex of audiological methods was utilized in each case. The applied procedures comprised pure tone audiometry, PTA, brief tone audiometry, BTA, as well as registrations of evoked otoacoustic emissions, EOAEs, auditory brainstem responses, ABRs, and middle-ear muscle acoustic reflexes, ARs. All audiological investigations were performed in a sound attenuated cabin.

The PTA was carried out by the clinical audiometer (MA 30 or MA 31, Ргдситроник). Both air and bone conduction thresholds were measured at 0.125-8-kHz frequencies. Considering auditory threshold indices, the hearing loss was differentiated into slight, moderate, hard, and severe degrees, that corresponding to the elevation of sensation thresholds by 15-30, 30-45, 45-65, and more than 65 dB, respectively.

The BTA was performed by means of the specialized computer system (MK-5, Amplaid). In each case, under monaural stimulation the difference between sensation thresholds of 1-kHz tonal stimuli of shorter and longer durations, 20 and 200 ms, respectively, has been estimated. The threshold deviation below the lower limit of the normal range was judged as a manifestation of disturbances of temporal summation processes of excitation in auditory receptor cells.

The EOAEs were registered in response to wideband clicks by means of the otoemissometer (ILO 88, Kemp). General waveforms as well as temporal, magnitude, and spectral characteristics of EOAEs in patients were compared with those in normally hearing individuals.

The ABRs were recorded by means of the specialized computer system (MK-5, Amplaid) in response to monaurally applied wideband clicks of 70-dB nHL intensity. The ABR interpeak intervals I-III, III-V, I-V, IV-V, and I_N-V as well as the interaural differences of the interpeak intervals I-III, III-V, and I-V were measured. The ABR temporal characteristics in patients, exceeding the upper 99% tolerance limits in normally hearing healthy subjects, were considered as an indication of pathological processes in retrocochlear auditory structures [2].

The ARs were estimated by the impedance measuring device (DI 920 Impedanzmometer, Kind). Monaural pure tones of 1-kHz frequency were utilized for AR initiation, as recommended [3]. The threshold differences between ipsilateral and contralateral ARs in patients, exceeding the upper limit of those in healthy subjects, were viewed as a pathology in bulbopontal auditory nuclei, managing the function of the middle-ear muscles.

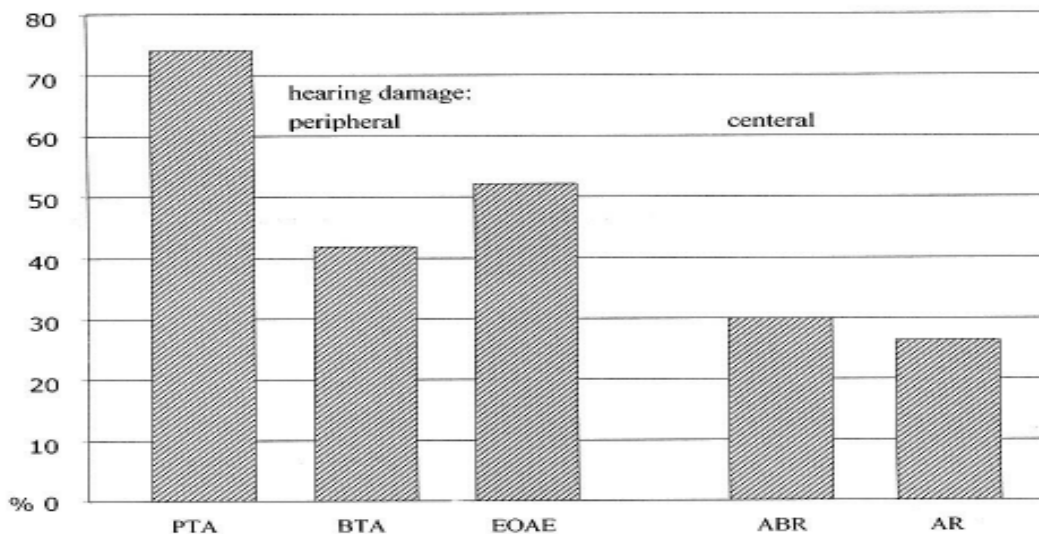


Fig. Number of patients (in %) with hypothyroidism, manifesting peripheral and central hearing disorders as revealed via different audiological procedures: PTA, pure tone audiometry; BTA, brief tone audiometry; EOAE, evoked otoacoustic emission; ABR, auditory brainstem response; AR, ipsi- and contralateral acoustic reflexes.

Results and their discussion. According to the results of the PTA, only 13 out of 50 tested subjects with hypothyroidism, 26.0%, possessed normal hearing thresholds. The hearing loss was detected in 37, 74.0%, i.e. in most subjects (Fig.). 35 patients from those had a sensorineural, while two a mixed type of hearing loss, i.e. a sensorineural impairment combined with a conductive one. Out of the overall number of 100 tested ears, normal thresholds were observed in 28, 28.0%, while abnormal in 72, 72.0%.

In the absolute majority of patients with a sensorineural hearing loss, the threshold values were within the normal range at 0.125-1-kHz frequencies, while in some patients at 2-kHz frequency too. An increase in hearing thresholds happened, starting from 3-kHz frequency. Hearing-loss indices regularly grew from lower to higher frequencies. The audiometrical curves had therefore a descending slope. A maximal drop in hearing thresholds occurred nevertheless at 6- but not at 8-kHz frequency. Interindividual variability of hearing thresholds similarly increased from lower to higher frequencies. In contrast to the thresholds, however, the variability coefficient reached the maximal values at 8- but not at 6-kHz frequency.

Out of 37 subjects with hearing loss in 24, 64.9%, the process was equal in both ears. In remainder 13 subjects, 35.1%, audiometrical curves had more or less asymmetrical view. Out of 37 patients with hearing disorders 16, 10, 6, and 5 subjects suffered from slight, moderate, hard, and severe hearing losses, respectively, 43.2%, 27.0%, 16.2%, and 13.5% of cases, respectively.

The BTA investigations have shown that 21 out of 50 subjects inspected, 42.0%, had the differences between sensation thresholds at 1-kHz frequency tonal stimuli of 20- and 200-ms durations below the lower limit of the respective differences in healthy subjects, that being amounted to 3.4 dB (Fig.). Out of 21 affected subjects, bilaterally and unilaterally decreased BTA indices appeared in 9 and 12 patients, respectively, 42.9% and 57.1%, respectively. Abnormally restricted differences in sensation thresholds of shorter and longer tonal stimuli happened thus in 30 out of 100 tested ears, 30.0%. In 7 ears, 7.0%, no difference in bilateral thresholds was observed, in 15, 15.0%, it amounted to 2 dB, while in 8, 8.0%, to 3 dB. It has to emphasize that four out of 21 subjects with low differences between thresholds of shorter and longer tonal stimuli demonstrated normal PTA thresholds. The results proved thus the opinion [3] that the BTA paradigm is capable to detect the cochlear receptor pathology, that being unidentified by the conventional PTA procedure.

In 26 out of 50 subjects with thyroid hypofunction, 52.0%, or in 53 out of 100 tested ears, 53.0%, the EOAEs were pathologically altered (Fig.). In 30 ears, 30.0%, the EOAEs of particularly low magnitudes were registered even under stimulation of high intensity clicks. In the same ears, the frequency content of EOAEs was somewhat limited and covered a range of 0.5-4-kHz frequencies, in healthy subjects that being of 0.5-6-kHz frequencies. In the remainder 23 ears, 23.0%, the hearing thresholds amounted to 20-30 dB at low and medium frequencies and to 45-70 dB at high frequencies. As expected [1], in these ears the EOAE registrations failed. It is significant to note that out of 30 ears, possessing the low EOAE magnitudes, in five, 5.0%, the

PTA demonstrated normal hearing thresholds at all audiometrical frequencies inspected, 0.125-8 kHz. It becomes clear thus that the EOAЕ registration procedure is capable to identify pathological alterations in the inner-ear receptors even under normal hearing thresholds. Otherwise, the EOAЕ method can detect not only obvious, but also latent pathological alterations in cochlear receptor cells.

The ABRs were registered in all 50 hypothyroid subjects tested. As indicated (see Material and methods), the most informative ABR temporal parameters, the interpeak intervals I-III, III-V, I-V, IV-V, and I_N-V, and the interaural differences of the interpeak intervals I-III, III-V, and I-V were measured. The values of the interpeak intervals, exceeding their normal limits, were found in four subjects, 8.0%. In all of them, the prolongations were observed selectively in one ear. In one subject, 2.0%, the interpeak interval III-V was lengthened, in two subjects, 4.0%, the interpeak interval IV-V, and in one subject, 2.0%, the interpeak intervals III-V and I_N-V. In the normally hearing healthy individuals of the control group the upper 99% tolerance limits of the interpeak intervals III-V, IV-V, and I_N-V amounted to 2308, 1048, and 3935 μs, respectively.

In 14 patients, 28.0%, the interaural differences of the interpeak intervals exceeded their normal range. In four cases, 8.0%, the interaural difference of the interpeak interval I-III was lengthened, while those of others remained within the normal limits. The interaural differences of the interpeak intervals I-V and III-V were prolonged in two patients each, 4.0% each. In five patients, the interaural differences of two interpeak intervals were increased: in one subject, of I-III and III-V, in two subjects, of I-III and I-V, and in other two subjects, of I-V and III-V, 2.0%, 4.0%, and 4.0%, respectively. In one subject, 2.0%, the interaural differences of all three interpeak intervals, I-III, I-V, and III-V, were prolonged. In the normally hearing healthy subjects of the control group, the upper 99% tolerance limits of the interaural differences of the interpeak intervals I-III, I-V, and III-V amounted to 230, 220, and 220 μs, respectively. In one subject, 2.0%, along with the increase of the interaural differences of all three measured interpeak intervals, the interpeak interval IV-V was also prolonged. In sum, the abnormal ABRs were observed in 15 out of 50 tested patients, 30.0%.

The difference between ipsilateral and contralateral AR thresholds were determined in all 50 inspected subjects with hypothyroidism. The established values were compared with the upper limit of the respective differences in the control group, that being amounted to 12.5 dB. In 37 subjects, 74.0%, the bilateral AR threshold differences amounted to 0, 5, 10 dB, i.e. were within the normal range. In the remainder 13 patients, 26.0%, they exceeded the upper limit of the norm (Fig.). In 11 out of 13 patients with the increased bilateral AR differences, the abnormality was

observed under stimulation of one ear, while in two patients under that of both ears. In 8, three, two, and in other two ears from the summed 15 ears the differences amounted to 15, 20, 25, and 35 dB, respectively.

According to the data obtained, about a quarter of subjects with hypothyroidism exhibit thus a raised difference between ipsilateral and contralateral AR thresholds. The elevated bilateral AR differences are believed to reflect structural and/or functional abnormalities in brainstem structures of bulbopontal level, comprising the central link of the arc of the middle-ear muscle acoustic reflexes [3]. In contrast to the present results, no brainstem pathologies were found earlier by the AR paradigm in patients with hypothyroidism, the abnormalities, in contrast, being proved to follow other metabolic disorders, e.g. diabetes mellitus [3]. The difference between previous and current results can be explained by the fact that in the cited paper the ARs were studied in 6 hypothyroidism subjects only, while in the preset study 50 patients have been inspected.

As indicated (see Materials and methods), the patients in the current research have been tested both before and after the specific hormonal medications. The comparison of pre- and post-therapy indices of all applied procedures, PTA, BTA, EOAЕ, ABR, and AR, in all tested subjects did not reveal any reliable difference between. The treatment of the hypothyroidism failed thus to improve the already disturbed hearing function.

Summarizing the results of performed investigations, it has to indicate that the PTA and BTA procedures and the EOAЕ registration method detect the hearing impairments in 74.0%, 42.0%, and 52.0% of subjects with thyroid dysfunctions, respectively. The ABR and AR recordings, on the other hand, reveal auditory disturbances in 30.0% and 26.0% of the cases, respectively. It should be emphasized once again that the initial three of the listed approaches, the PTA, BTA, and EOAЕ, are intended to exhibit disturbances in cochlear receptors, while the remainder two, the ABR and AR registrations, are primarily served for diagnosis of brainstem disorders. Generally, our data proved that both peripheral and central hearing disturbances are frequent adjuncts of thyroid dysfunctions.

REFERENCES

1. David H. An active process in cochlear mechanics. *Hear Res* 1983; 9: 79-81.
2. Khechinashvili S., Gerhardt H.-J., Stürzbecher E., Kevanishvili Z., Lagidze Z. Auditory brainstem responses in diagnosis of retrocochlear lesions. *HNO-Praxis* 1985; 10: 235-242.
3. Quaranta A., Cassano P., Minniani F., Ciampolillo A. Evaluation of subclinical lesion of auditory function in patients with diabetes or with thyroid dysfunction. *Adv Audiol* 1985; 3: 112-120.

SUMMARY

THE HEARING SYSTEM UNDER THYROID HYPOFUNCTION

Khechinashvili¹ S., Metreveli² D., Svanidze³ N., Knothe⁴ J., Kevanishvili³ Z.

¹Otorhinolaryngological Clinic, State Medical University, Tbilisi, Georgia; ²Endocrinological Clinic, State Medical University, Tbilisi, Georgia; ³Centre of Audiology and Hearing Rehabilitation, Tbilisi, Georgia; ⁴Otorhinolaryngological Clinic, Technical University, Dresden, Germany

The auditory system has been investigated in 50 patients with thyroid hypofunction. Hearing thresholds were estimated by the pure tone audiometry, PTA. The brief tone audiometry, BTA, was carried out, evaluating differences between thresholds of shorter and longer 1-kHz tonal stimuli, 20 and 200 ms, respectively. The objective studies were established by registrations of evoked otoacoustic emissions, EOAEs, and of auditory brainstem responses, ABRs. The thresholds of ipsilateral and contralateral middle-ear muscle acoustic reflexes, ARs, were also compared. By the PTA, sensorineural hearing loss was detected in 74.0% of cases. The BTA revealed disturbances of temporal summation of excitation in cochlear receptors in 26.0% of inspected subjects. The data of the EOAE mostly corresponded to those of the PTA. In some patients, however, the PTA demonstrated normal thresholds, while the EOAEs as well as the BTA indicated abnormalities. The ABR and AR procedures detected the central hearing disorders in 30.0% and 26.0% of the tested patients, respectively. The investigations have shown that the specific hormonal therapy hardly improves either peripheral or central hearing disorders associated with hypothyroidism.

Key words: hypothyreosis; hearing disorders; pure tone audiometry; brief tone audiometry; evoked otoacoustic emission; auditory brainstem response; ipsi- and contralateral acoustic reflexes.

РЕЗЮМЕ

СЛУХОВАЯ ФУНКЦИЯ ПРИ ГИПОФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Хечинашвили¹ С.Н., Метревели² Д.С., Сванидзе³ Н.Д., Кноте⁴ Ю., Кеванишвили³ З.Ш.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, Клиника оториноларингологии; ²Тбилисский государственный медицинский университет, Клиника эндокринологии; ³Центр аудиологии и слуховой реабилитации, Тбилиси, Грузия; ⁴Технический университет, клиника оториноларингологии, Дрезден, Германия

Слуховая система исследована у 50-и больных гипопункцией щитовидной железы. Пороги слуха измерялись тональной аудиометрией. Проводилась также аудиометрия короткими тонами. Определялись, в частности, различия между порогами слышимости коротких и длительных тональных стимулов частотой 1 кГц - соответственно 20 и 200 мс. В целях объективного исследования слуховой функции использовались методики регистрации вызванной отоакустической эмиссии и слуховых стволомозговых ответов. Дополнительно, сравнивались пороги ипсилатеральных и контралатеральных акустических рефлексов. Нейросенсорное поражение слуха тональной аудиометрией было обнаружено у 74% обследуемых. Аудиометрия короткими тонами выявила нарушение временной суммации возбуждения в кохлеарных рецепторах у 26% больных. Данные отоакустической эмиссии в большинстве случаев соответствовали результатам тональной аудиометрии. У некоторых больных, однако, пороги слуха по тональной аудиометрии находились в пределах нормы, а данные отоакустической эмиссии и аудиометрии короткими тонами указывали на наличие патологии. Методики регистрации слуховых стволомозговых ответов и акустических рефлексов идентифицировали центральные слуховые дисфункции соответственно у 30% и 26% обследованных. Анализ динамики результатов исследований показал, что специфическая гормональная терапия не улучшает ни периферические, ни центральные слуховые нарушения, сопутствующие гипопункции щитовидной железы.

REFLECTION OF BOUNCE PHENOMENON IN DPOAE: A HUMAN STUDY

Wiegand¹ St., Burdzgla² I., Kuhlisch³ E., Hofmann¹ G., Kevanishvili² Z.

¹Otorhinolaryngological Clinic, Technical University, Dresden, Germany;

²Centre of Audiology and Hearing Rehabilitation, Tbilisi, Georgia;

³Department of Biomathematics and Statistics, Technical University, Dresden, Germany

Under presentation of low-frequency loud sounds auditory thresholds of a listener undergo alterations [7,9]. The process is usually manifested in a post-exposure improvement of hearing acuity [1,12]. At particular exposure intensities, the improvement of hearing is followed by the reduction, while at the highest intensity just inhibition dominates that being preceded by slight if by any augmentation [8,13].

The alteration of hearing after low-frequency exposure is specified as a bounce phenomenon [6,7,9]. Via the objective approach it has been investigated predominantly in animals (e.g. [1,4,5,11,14-16,20,21]). Auditory receptor and/or neural potentials were recorded and the data have been collected, clarifying the mechanisms involved. Similar but rare attempts concerned normally hearing subjects [3,12,19,22], although in the most of former human bounce studies psychoacoustic assessments of auditory function have been utilized (e.g. [6,7,9,10,17,18]).

In an effort to examine the bounce phenomenon in humans just objectively, in our previous experiments the alteration of transiently evoked otoacoustic emission, TEOAE, after application of low-frequency tones has systematically been estimated in normally hearing subjects [2,8,13]. In the present investigations, carried out on individuals also with normal auditory function, the manifestations of the bounce in distortion product otoacoustic emission, DPOAE, were evaluated. The obtained DPOAE results were matched with the former TEOAE data and the similarities and differences have been examined.

Material and methods. Investigations were carried out on 17 subjects: 11 females and 6 males. The ages ranged from 23 to 54 years. The mean age amounted to 30 years. In 14 individuals it did not exceed 35 years. Applying the Capella Otoemissometer (Madsen), in each test person the cubic DPOAE, 2f₁-f₂, has been registered and measured. In 16 subjects a single test trial was accomplished, while one subject (WSt, the first author of the paper) three times has been inspected. The total number of performed trials was thus 19. In each experiment session, DPOAEs were registered before and at 0.5, 2, and 4 min after the cessation of exposures. The exposition was established by the tone of 0.25-kHz frequency and of 80-dB nHL intensity. The exposition lasted 3 min. In each test, the DPOAE magnitude before the exposure was regarded as a control, while at each of post-exposure time intervals its alteration has been estimated with respect to the

control level. The DPOAEs were tried to register at 0.5-, 0.75-, 1-, 1.5-, and 2-kHz frequencies. At 0.5-kHz frequency, in contrast to four remainders, the inter-subject and inter-test variability of DPOAEs appeared however extensive and irregular. Moreover, in some cases the DPOAE registration at 0.5-kHz frequency failed. The ambiguities most probably were determined by the interference of tones applied for 0.5-kHz DPOAE registration with environmental background noise, confusing the proper signal detection. Due to obscured and limited recordings, 0.5-kHz data were withdrew from the common results. The presented material has been based therefore upon the data got at four frequencies: 0.75, 1, 1.5, and 2 kHz. At each of them, the DPOAEs were registered in all 19 test trials performed. The total number of measured DPOAEs at each of inspected time intervals amounted thus to 19x4=76. In all cases, the intensities of the primary f₁ and f₂ tones were 65 and 55 dB nHL, respectively. The pre- and post-exposure DPOAE values were compared by the paired *t* test, while the bounce alterations of DPOAEs were matched with those of TEOAEs described in the previous paper [13] by the Student's *t* test.

Results. The augmentation appeared a regular behavior of DPOAEs at 0.5 min after the cessation of the exposure (Table, Fig. 1). At this time interval, the mean increases of magnitudes of DPOAEs of 0.75-, 1-, 1.5-, and 2-kHz frequencies relative to the corresponding control levels amounted to 1.86, 1.11, 1.34, and 1.57 dB, respectively. The increments, with 1.5-kHz frequency exception, were statistically significant. The differences between DPOAE growths at individual frequencies, in contrast, were quantitatively minor and statistically non-significant. At 0.5 min after the exposure, the DPOAE enlargements at different frequencies were thus similar. Taking into account this similarity, the data of the four DPOAE frequencies were unified and 76 individual results were processed together. The mean overall increment of DPOAEs at 0.5-min interval as compared to the respective control magnitude amounted to 1.47 dB (Fig. 2). It was statistically highly significant (Table).

At two following time intervals, 2 and 4 min after the cessation of exposures, the magnitudes of DPOAEs of all the four analyzed frequencies, 0.75, 1, 1.5, and 2 kHz, were greater of the pre-exposure levels. The differences, however, were quantitatively negligible and with a single exception, 2-kHz DPOAE at 4 min, were statistically non-significant (Table, Fig. 1). They amounted on the mean to 0.08 and 0.56 dB, respectively, while both also non-significantly differed from the mean control level (Table, Fig. 2).

Table. Post-exposure alteration of magnitudes of DPOAEs (means \pm standard deviations) of 0.75-, 1-, 1.5-, and 2-kHz frequencies and of all four frequencies together (Σ).

| kHz | minutes after exposure | | |
|----------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|
| | 0.5 | 2 | 4 |
| 0.75 | ⁺ 1.86 \pm 1.95 | 0.83 \pm 5.73 | 0.23 \pm 2.17 |
| 1 | ⁺⁺ 1.11 \pm 1.57 | -1.05 \pm 2.71 | 0.04 \pm 2.30 |
| 1.5 | 1.34 \pm 3.18 | 0.25 \pm 3.56 | 0.60 \pm 2.18 |
| 2 | ⁺ 1.57 \pm 1.80 | 0.30 \pm 2.52 | ^{oo} 1.36 \pm 1.66 |
| Σ | ^o 1.47 \pm 1.08 | 0.08 \pm 1.66 | 0.56 \pm 1.15 |

Magnitudes (dB) of DPOAEs, registered at 0.5, 2, and 4 min of post-exposure time intervals, are referred to mean magnitudes of respective pre-exposure (control) DPOAEs that being taken as 0 dB. Unlabelled magnitudes of DPOAEs non-significantly, while labeled magnitudes significantly differ from mean magnitudes of respective control DPOAEs at $p < 0.001$ (^o), < 0.002 (⁺), < 0.005 (^{oo}), < 0.02 (⁺⁺) level.

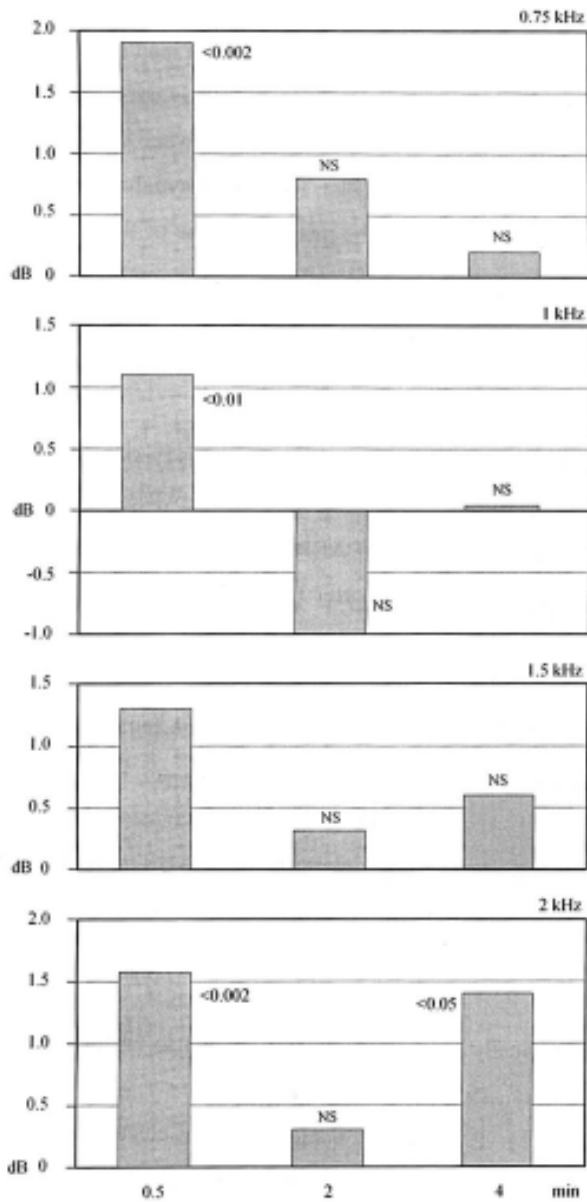


Fig. 1. Post-exposure alteration of DPOAEs of 0.75-, 1-, 1.5-, and 2-kHz frequencies. Mean data, $N=19$ at each

frequency. Magnitudes (dB) of DPOAEs, registered at 0.5, 2, and 4 min of post-exposure time intervals, are referred to mean magnitudes of respective pre-exposure (control) DPOAEs that being taken as 0 dB. In this and in Fig. 2, NS means statistically non-significant difference.

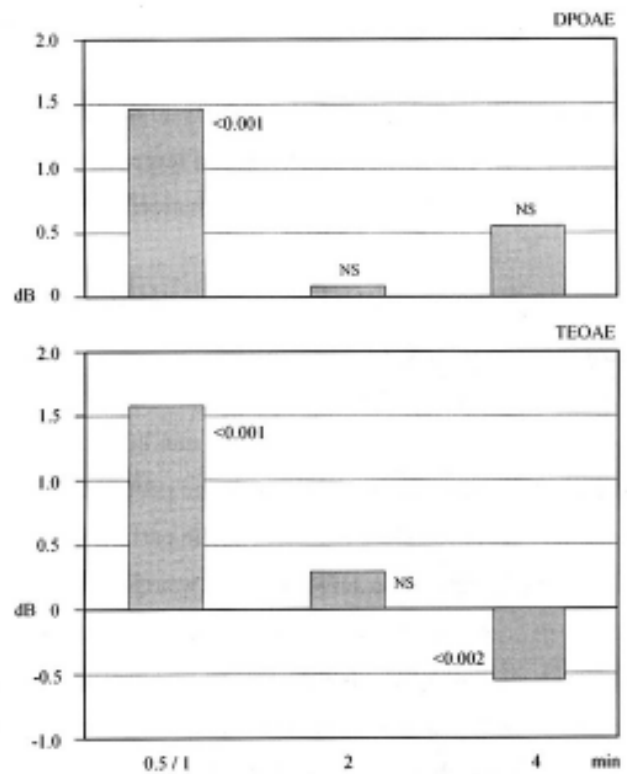


Fig. 2. Post-exposure alteration of DPOAE and TEOAE. Mean data, $N=76$ and $N=36$, respectively. Magnitudes (dB) of DPOAEs, registered at 0.5, 2, and 4 min, and of TEOAEs, registered at 1, 2, and 4 min of post-exposure time intervals, are referred to mean magnitudes of pre-exposure (control) DPOAEs and TEOAEs, respectively, that being taken as 0 dB. With respect to both DPOAEs and TEOAEs, differences are estimated by the paired t test.

Discussion. The improvement in hearing and, correspondingly, the augmentation of auditory receptor and neural outputs under presentation of low-frequency loud sounds is believed to be the consequence of the displacement of the basilar membrane in the inner ear from *scala vestibuli* to *scala tympani* [4]. Due to this displacement, the operating points of outer hair cells are shifted from the less sensitive position to the more sensitive one, that resulting in an increase in discharging capabilities of receptors [4,5,15]. The hearing acuity is respectively improved, that being manifested both subjectively, in lowering of auditory thresholds, and objectively, in enlargement of auditory receptor and neural potentials [1,4,5,12,14-16,20,21]. In our previous study the bounce event was demonstrated in human TEOAEs [2,8,13]. In present investigations, the phenomenon has been evident in DPOAEs, in another type of the family of otoacoustic emissions.

The post-exposure alterations of DPOAEs and TEOAEs appear generally similar (Fig. 2). The augmentation of DPOAE seems somewhat less of that of TEOAE, amounting on the mean to 1.47 and 1.69 dB, respectively. The difference, however, is negligible, 0.22 dB only, and statistically non-significant. Considering dissimilarities in stimulation and exposition parameters applied in two experiments, while taking into account the involvement of both in bounce manifestations [2,8,13], even greater differences could hardly be considered as striking. The disparities between the extents of DPOAE and TEOAE increments could also be attributed to the differences in the post-exposure time applied in corresponding measurements, 0.5 and 1 min, respectively. Rather similar augmentation indices in both experiments, on the other hand, prove that the bounce manifestations are actually identical at 0.5 and 1 min after the exposure.

In our previous experiments the bounce manifestations were equal in TEOAEs registered in response to low, middle, and high test-stimulus frequencies, 0.25, 0.5, and 2 kHz, respectively [2]. In an agreement with these results, in present investigations the bounce alterations were statistically the same with respect to DPOAEs of all four frequencies inspected, 0.75, 1, 1.5, and 2 kHz. The similar expressions of the bounce at different test-stimulus frequencies prove that the involved mechanism covers the whole length of the basilar membrane. Correspondingly, the bounce-producing low-frequency exposition similarly displaces various basilar membrane regions. Similar displacements result in similar increases in excitability of receptors located just in various basilar membrane areas and tuned thus to sounds of different frequencies. Locally generated events, e.g. TEOAEs and DPOAEs, are therefore similarly increased.

A reduction of TEOAE regularly followed an augmentation in our previous bounce experiments [8,13]. The drop was particularly evident at high exposure intensities. For that reason, it has been attributed to the direct action of exposure tones on

receptor cells, the influence being considered to have a link to the psychoacoustic event known as a temporary threshold shift, TTS. In the present experiments the post-exposure reduction of DPOAE magnitudes has been not found. The cause of the failure can be understood, taking into account the fact that the reduction of the TEOAE magnitudes in the former experiments was manifested at particular post-exposure time interval, 3 min, while in the present study the DPOAEs at this interval have not been registered. The bounce manifestations in TEOAE and DPOAE were investigated in Tbilisi and Dresden, respectively, in parallel but not in consecutive experiments. Due to some coordination deficits, the designs of respective tests somewhat differed from each other.

Acknowledgments. This work has been supported by the Volkswagen grant.

REFERENCES

1. Brown A.M. Continuous low level sound alters cochlear mechanics: An efferent effect? *Hear Res* 1988; 34: 27-38.
2. Burdzgla I., Pietsch M., Gamgebeli Z., Tushishvili M., Hofmann G., Kevanishvili Z. The bounce event: Parameter dependence. In: *Abstractband zur 77. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V.* Mannheim: rheinware Verlag, 2006: 74-75.
3. Cheng J. Signal Processing Approaches on Otoacoustic Emissions. ISBN 91-628-4058-4. Stockholm, 2000: 1-45.
4. Frank G., Küssl M. The acoustic two-tone distortions $f_2 - f_1$ and $f_1 - f_2$ and their possible relation to changes in the operating point of the cochlear amplifier. *Hear Res* 1996; 98: 104-115.
5. Frank G., Küssl M. Acoustical and electrical biasing of the cochlea partition. Effects on the acoustic two tone distortions $f_2 - f_1$ and $2f_1 - f_2$. *Hear Res* 1997; 113: 57-68.
6. Hirsh I.J., Bilger R.C. Auditory-threshold recovery after exposures to pure tones. *J Acoust Soc Am* 1955; 27(6): 1186-1194.
7. Hirsh I.J., Ward W.D. Recovery of the auditory threshold after strong acoustic stimulation. *J Acoust Soc Am* 1952; 24(2): 131-141.
8. Hofmann G., Pietsch M., Gamgebeli Z., Tushishvili M., Burdzgla I., Kevanishvili Z. Investigation of bounce audiological phenomenon in humans by recordings of TEOAEs. In: *Actual Problems of Biology and Medicine*. Tbilisi: Tbilisi University Press, 2005: 352-355.
9. Hughes J.R. Auditory sensitization. *J Acoust Soc Am* 1954; 26(6): 1064-1070.
10. Hughes J.R. Post-tetanic potentiation. *Physiol Rev* 1958; 38: 91-113.
11. Hughes J.R., Rosenblith W.A. Electrophysiological evidence for auditory sensitization. *J Acoust Soc Am* 1957; 29(2): 275-280.
12. Kemp D.T. Otoacoustic emissions, traveling waves and cochlear mechanisms. *Hear Res* 1986; 22: 95-104.
13. Kevanishvili Z., Hofmann G., Burdzgla I., Pietsch M., Gamgebeli Z., Yarin Y., Tushishvili M., Zahnert Th. Behaviour of evoked otoacoustic emission under low-frequency tone exposure: Objective study of the bounce phenome-

non in humans. *Hear Res* 2006; 222: 62-69.

14. Kirk D.L., Moleirinho A., Patuzzi R.B. Microphonic and DPOAE measurements suggest a micromechanical mechanism for the 'bounce' phenomenon following low-frequency tones. *Hear Res* 1997; 112: 69-86.

15. Kirk D.L., Patuzzi R.B. Transient changes in cochlear potentials and DPOAEs after low-frequency tones: The 'two-minute bounce' revisited. *Hear Res* 1997; 112: 49-68.

16. Klis J.F.L., Smoorenburg G.F. Modulation at the guinea pig round window of summing potentials and compound action potentials by low-frequency sound. *Hear Res* 1985; 20: 15-23.

17. Noffsinger P.D., Olsen W.O. Postexposure responsiveness in the auditory system. II. Sensitization and desensitization. *J Acoust Soc Am* 1970; 47(2): 552-564.

18. Noffsinger P.D., Tillman T.W. Postexposure responsiveness in the auditory system. I. Immediate sensitization. *J Acoust Soc Am* 1970; 47(2): 546-551.

19. Norton S.L., Mott J.B., Champlin C.A. Behavior of spontaneous otoacoustic emissions following intense ipsilateral acoustic stimulation. *Hear Res* 1989; 38: 243-258.

20. Patuzzi R., Sellick P.M., Johnstone B.M. The modulation of the sensitivity of the mammalian cochlea by low frequency tones. I. Primary afferent activity. *Hear Res* 1984; 13: 1-8.

21. Patuzzi R., Yates G.K., Johnstone B.M. Changes in cochlear microphonic and neural sensitivity produced by acoustic trauma. *Hear Res* 1989; 39: 189-202.

22. Zwicker E., Hesse A. Temporary threshold shifts after the onset and offset of moderately loud low-frequency maskers. *J Acoust Soc Am* 1984; 75(2): 545-549.

SUMMARY

REFLECTION OF BOUNCE PHENOMENON IN DPOAE: A HUMAN STUDY

Wiegand¹ St., Burdzgla² I., Kuhlich³ E., Hofmann¹ G., Kevanishvili² Z.

¹Otorhinolaryngological Clinic, Technical University, Dresden, Germany; ²Centre of Audiology and Hearing Rehabilitation, Tbilisi, Georgia; ³Department of Biomathematics and Statistics, Technical University, Dresden, Germany

The behavior of distortion product otoacoustic emission, DPOAE, has been studied in normally hearing subjects after application of a tone of 0.25-kHz frequency and of 80-dB

nHL intensity during 3 min. The bounce phenomenon has correspondingly been investigated just in humans and just via the objective approach. The reliable augmentation of DPOAEs was observed at 0.5 min after the cessation of exposures, the amount of increments being statistically equal at different DPOAE frequencies, 0.75, 1, 1.5, and 2 kHz. At 2 and 4 min after the exposure, in contrast, DPOAE magnitudes were shown to be similar to those of pre-exposure recordings. The present DPOAE results were matched with the previous data on transiently evoked otoacoustic emission and no principal differences have been found between.

Key words: bounce phenomenon; DPOAE effects; frequency dependence; time domain.

РЕЗЮМЕ

ПРОЯВЛЕНИЕ ФЕНОМЕНА ОТСКОКА В ДПОАЭ: ИССЛЕДОВАНИЕ НА ЛЮДЯХ

Виганд¹ Г., Бурдзгла² И.Б., Кулиш³ Э., Гофманн¹ Г., Кеванишвили² З.Ш.

¹Технический университет, Оториноларингологическая клиника, Дрезден, Германия; ²Центр аудиологии и слуховой реабилитации, Тбилиси, Грузия; ³Технический университет, Отдел биоматематики и статистики, Дрезден, Германия

У лиц с нормальным слухом исследовано поведение дисторзионных продуктов отоакустической эмиссии, ДПОАЭ, после трехминутной экспозиции тоном частотой 0.25 кГц и интенсивностью 80 дБ нПС. Соответственно, в отличие от большинства предыдущих исследований, аудиологический феномен отскока был изучен на людях объективным, а не психоакустическим методом. Статистически достоверное усиление ДПОАЭ было констатировано через 0.5 минуты после прекращения экспозиции. При всех анализируемых частотах – 0.75, 1, 1.5 и 2 кГц – показатели усиления были одинаковыми. Через 2 и 4 минуты после экспозиции амплитудные характеристики ДПОАЭ уже соответствовали таковым контрольных записей. Не было отмечено принципиального различия между результатами, описанными в настоящей работе в отношении ДПОАЭ, и данными, полученными ранее в отношении вызванной отоакустической эмиссии.

PREVALENCE OF ASTHMA AND ALLERGIES AMONG ADOLESCENCES IN GEORGIA: COMPARISON BETWEEN TWO SURVEYS

Abramidze T., Gotua M., Rukhadze M., Gamkrelidze A.

Center of Allergy and Immunology, Tbilisi, Georgia

In the second half of the last century surveys in many countries showed an increase in the prevalence of asthma and allergies among schoolchildren. During the 90ies, the prevalence of childhood asthma increased considerably [1,3,4]. The increase appeared real but not merely attributable to changes in diagnostic parameters. It paralleled the changes in the prevalence of symptoms of allergic rhinitis and atopic eczema. Despite intensive research efforts and the proposals of several hypotheses, the reasons for such changes have not been elucidated up to now. Earlier or later the increase may reach a plateau and only through repeated comparable studies the time trends in childhood asthma and allergy prevalence can be followed [6,7]. Since healthcare costs for asthma are a heavy burden for a society, it is a general interest to know whether this temporal trend is still ongoing or whether a plateau has been reached over the last decade in different countries. We therefore aimed to access the trends in the prevalence of asthma, allergic rhino-conjunctivitis, and atopic eczema between 1996 and 2003 in the Georgian schoolchildren aged 13-14 years.

Material and methods. Cross sectional surveys of adolescents of 13-14 years of age were conducted with identical study methods and instruments in two locations of Georgia, Tbilisi and Kutaisi. The first surveys were conducted between February, 1995, and March, 1996, while were repeated between May, 2003, and December, 2003. At least 3000 children per each center were estimated to provide sufficient statistical data for the calculation of a prevalence rate. All schools were randomly arranged on a list and were surveyed in order until a satisfactory sample size was obtained. The study was coordinated by the Center

of Allergy and Immunology, Tbilisi, and approved by the National Council of Bioethics, Georgia.

A comprehensive questionnaire was distributed and filled by adolescents at schools. Data on symptoms of asthma, hay fever and eczema were collected using questions from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood [3]. All questions included in the analysis were asked in identical ways during two surveys.

The data were checked and analysed in the Center of Allergy and Immunology using SPSS statistical package version 10.0. The data were entered manually. Crude prevalence changes were calculated as the difference between the prevalence indices recorded on two occasions. Logistic regression analyses were used to determine the estimates of the temporal changes, i.e. the second survey versus the first one, of the prevalence of asthma, rhino-conjunctivitis, and eczema symptoms.

Results and their discussion. In 1996 and 2003, 6746 and 5653 adolescents participated and completed the core-questionnaire for asthma and allergies, respectively. Overall participation rates in ISAAC phases III and I were 67.4% and 90.2%, respectively. The prevalence of any wheezing or whistling in the chest in the past 12 months increased from 3.6% to 5.6% ($p<0.0001$) (Table 1). Slight proportional increases were observed also for severe wheeze limiting speech, 0.10% per year, and for sleep disturbed wheeze, 0.13% per year. The slight change in average prevalence was shown, an increase by 1.1% ($p=0.008$) for rhino-conjunctivitis symptoms, while the mean prevalence of atopic eczema has remained without changes.

Table 1. Changes in prevalence (%) of symptoms of asthma, allergic rhino-conjunctivitis, and atopic eczema in children of 13-14 years of age, in Georgia, between 1996 and 2003.

| | ISAAC I | ISAAC III | difference | per year |
|-----------------------------|---------|-----------|------------|----------|
| diagnosed asthma | 3.1 | 4.1 | 1.0* | 0.14 |
| current wheezing | 3.6 | 5.6 | 2.0* | 0.29 |
| diagnosed hay fever | 5.4 | 5.4 | 0 | 0 |
| current rhinoconjunctivitis | 4.6 | 5.7 | 1.1* | 0.16 |
| diagnosed eczema | 3.0 | 2.6 | -0.4 | -0.06 |
| current itchy rash | 4.1 | 4.3 | 0.2 | 0.03 |

* $p<0.05$

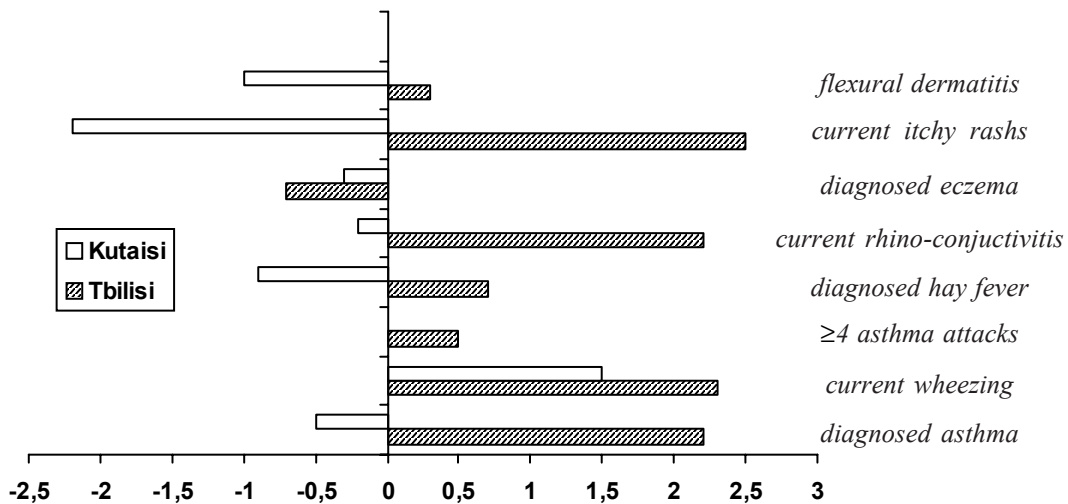


Fig. Differences in changes of prevalence (in %) of allergic diseases between 1996 and 2003 in Kutaisi and Tbilisi centres.

Table 2. Differences in prevalence (in %) between ISAAC phases I and III quantified in boys and girls with POR risk and corresponding 95% confidence intervals (CIs).

| | boys | | girls | |
|------------------------------|------|-----------|-------|-----------|
| | POR | 95% CI | POR | 95% CI |
| diagnosed asthma | 1.39 | 1.08-1.79 | 1.29 | 0.97-1.73 |
| current wheezing | 1.72 | 1.35-2.19 | 1.41 | 1.10-1.81 |
| diagnosed hay fever | 1.11 | 0.88-1.39 | 0.91 | 0.74-1.13 |
| current rhino-conjunctivitis | 1.14 | 0.86-1.52 | 0.78 | 0.61-1.02 |
| diagnosed eczema | 1.12 | 0.79-1.59 | 0.76 | 0.58-1.00 |
| current symptoms of eczema | 1.18 | 0.89-1.55 | 0.98 | 0.77-1.23 |
| current flexural dermatitis | 1.16 | 0.82-1.64 | 0.72 | 0.54-0.98 |

The difference between two centres was evident (Fig.). The prevalence of almost all allergic symptoms except of diagnosed eczema increased significantly in Tbilisi centre. In Kutaisi center only current wheezing increased significantly from 1996 to 2003, while the prevalence of all other allergic diseases decreased or remained stable. It should be noted that in Kutaisi centre the prevalence of atopic eczema among adolescents of 13-14 years of age decreased by 0.14% per year ($p=0.02$).

The gender differences were detected (Table 2): (1) In boys, the prevalence of diagnosed asthma and current wheezing significantly increased between two surveys (POR - 1.39 and 1.72, respectively), while the trend of increased prevalence of other allergic conditions, like eczema and allergic rhinitis, has occurred; (2) In girls, the prevalence of asthma also increased, but that of other allergic diseases, e.g. rhino-conjunctivitis past year, diagnosed eczema, and flexural dermatitis, was unchanged or decreased significantly.

This study shows that the prevalence of asthma and rhino-conjunctivitis has increased in 2003 compared with 1996. The increasing trend of asthma in our study is similar to that revealed in many other epidemiological carried out in different parts of the world and summarized in the recent

main publication of ISAAC [2]. The reasons for this trend could be the environmental changes caused by rapid westernization, economic development, and/or increased air pollution. The listed items may also explain the considerable degree of heterogeneity in the changes of the prevalence of wheezing, allergic rhino-conjunctivitis, and eczema symptoms among adolescents in Tbilisi and Kutaisi centers. The significantly increased prevalence of almost all allergic symptoms except of diagnosed eczema should certainly be noted in more urbanized area, i.e. in Tbilisi centre, whereas in less urbanized area, i.e. in Kutaisi centre, the similar trend was shown for current wheezing only. Factors that should be included in future investigations of regional variations of prevalence rates could be the differences in humidity, climatic conditions, air quality, and exposure to house dust mites and molds.

The time trends of asthma and allergic diseases may diverge between boys and girls. The differences necessitate separate analyses [5]. The German ISAAC phase III study found a stronger increase in symptom rates of asthma, rhinitis, and eczema among girls than among boys. The present study also revealed gender-related differences in the time trend of asthma and allergic rhinitis which are not in line with the German study results: the prevalence of

eczema and rhino-conjunctivitis symptoms in girls decreased between 1996 and 2003 or reached a plateau and only the prevalence of asthma symptoms increased, whereas the prevalence of all allergic symptoms in boys tended to increase.

Some conclusions can be done based on this study: (1) The mean prevalence increased steadily from 1996 to 2003 for adolescents in Georgia for current wheezing and current rhino-conjunctivitis, while the prevalence of atopic eczema has remained fairly constant; (2) The prevalence of allergic diseases showed diverging gender trends from 1996 to 2003: the prevalence of rhino-conjunctivitis and eczema in girls has decreased, while in boys it increased continuously; (3) The prevalence changes, particularly the increasing pattern, more clearly expressed in Tbilisi than in Kutaisi centre. The differences in patterns of time trends between centres suggest that there may be regional differences in risk factors.

Acknowledgments. The study was supported by the NATO Science Reintegration Grant (Ref. No 980769).

REFERENCES

1. Anderson H.R., Ruggles R., Strachan D., et al. Trends in prevalence of symptoms of asthma, hay fever and eczema in 12-14 year olds in the British Isles, 1995-2002: Questionnaire survey. *BMJ* 2004; 328:1052-1053.
2. Asher M., Montefort S., Bjorksten B., et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phase I and III repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368: 733-743.
3. Ellwood P., Asher M.I., Beasley R., Clayton T.O., Stewart A.W. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): Phase three rationale and methods. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(1): 10-16.
4. Galassii C., De Sario M., Biggeri A., et al. Changes in prevalence of asthma and allergies among children and adolescents in Italy: 1994-2002. *Pediatrics* 2006; 117: 34-42.
5. Maziak W., Behrens T., Brasky T.M., Duhme H., Rzehak P., Weiland S.K., et al. Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase I and phase III surveys in Munster, Germany. *Allergy* 2003; 58: 572-579.
6. Selnes A., Nystad W., Bolle R., Lund E. Diverging prevalence trends of atopic disorders in Norwegian children. Results from tree cross-sectional studies. *Allergy* 2005; 60: 894-899.
7. Zollner I.K., Weiland S.K., Piechotowski I., et al. No increase in the prevalence of asthma, allergies, and atopic sensitization among children in Germany: 1992-2001. *Thorax* 2005; 60: 545-548.

SUMMARY

PREVALENCE OF ASTHMA AND ALLERGIES AMONG ADOLESCENCES IN GEORGIA: COMPARISON BETWEEN TWO SURVEYS

Abramidze T., Gotua M., Rukhadze M., Gamkrelidze A.

Center of Allergy and Immunology, Tbilisi, Georgia

Since healthcare costs for asthma and allergies are a heavy burden for a society, it is a general interest to know whether this temporal trend is still ongoing or whether a plateau has been reached over the last decade. We therefore aimed to follow the trends in the prevalence of asthma, allergic rhino-conjunctivitis, and atopic eczema in Georgian school-children of 13-14 years of age between 1996 and 2003. Surveys were carried out according to the ISAAC methodology in Tbilisi and Kutaisi centres. The mean prevalence increased steadily for current wheezing from 3.6% to 5.6% ($p=0.0001$) and current rhino-conjunctivitis from 4.6% to 5.7% ($p=0.008$), while the prevalence of current atopic eczema has remained actually constant, 4.1% and 4.3%, respectively. The prevalence of allergic diseases showed diverging gender trends. The prevalence of rhino-conjunctivitis and eczema in girls has decreased, while in boys increased. The prevalence changes, particularly the increasing pattern, were more evident in Tbilisi vs. Kutaisi centre. The differences could be associated with so-called westernization processes in the capital of Georgia. The investigation of risk factors at regional level could be important in order to undertake preventive measures.

Key words: asthma; allergy; epidemiology; prevalence.

РЕЗЮМЕ

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АСТМЫ И АЛЛЕРГИИ СРЕДИ ПОДРОСТКОВ В ГРУЗИИ: СРАВНЕНИЕ ДВУХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Абрамидзе Т.Г., Готуа М.А., Рухадзе М.Т., Гамкrelidze А.Г.

Центр аллергии и иммунологии, Тбилиси, Грузия

Целью настоящего исследования явилось проследить динамику изменений распространения астмы, аллергического рино-конъюнктивита и атопической экземы среди подростков в Грузии. Исследование проведено в 1996-2003 гг согласно протоколам ISAAC в двух центрах - Тбилиси и Кутаиси. В результате выявлен рост показателей распространенности текущих хрипов от 3.6% до 5.6% ($p=0.0001$) и рино-конъюнктивита от 4.6% до 5.7% ($p=0.008$), в то время как показатели атопической экземы оставались без изменений, составив соответствен-

но 4.1% и 4.3%. Показана дивергентность в изменениях распространения аллергических заболеваний среди мальчиков и девочек. Показатели всех симптомов среди мальчиков возросли, в то время как среди девочек наблюдалось уменьшение распространения рино-конъюнктивита и атопической экземы.

Следует подчеркнуть неоднородность динамики изменения показателей в изучаемых центрах. Наблюдаемый рост показателей в Тбилиси, чем в Кутаиси, ассоциирован, вероятно, с более выраженным процессом “вестернизации”.

ESTABLISHING OF THE FIRST PRIVATE AUTOLOGOUS CORD BLOOD BANK IN GEORGIA AT THE GERMAN-GEORGIAN SPECIALIZED ONCOLOGICAL CLINIC

Mardalishvili K., Shatirishvili G., Loladze G., Khatelishvili V., Dundua K.

German-Georgian Specialized Oncological Clinic, Tbilisi, Georgia

The German-Georgian Specialized Oncological Clinic (Deutsch-Georgische Fachklinik für Onkologie) is a one of the leading private clinic in Tbilisi, Georgia. The clinic was established in 1997 by Georgian and German oncologists. The aim of foundation of the clinic was clear: to make it possible for Georgian patients to receive cancer treatment according to the international standards. The clinic has closely cooperated with German clinics and research laboratories. This intensive cooperation has enabled hematopoietic stem cell research to be carried out in the Oncolab, the research laboratory of the clinic.

Stem cell research include the following issues: cord blood hematopoietic cell sterility testing with bacteriological, serological (ELISA), and molecular (PCR) methods, installation and establishing of flow cytometry testing for immunophenotyping of cord blood, cord blood nucleated hematopoietic cells cryoconservation study, cord blood hematopoietic cell short- and long-term expansion in *ex vivo* cultures, cytogenetical research of cord blood cells, and DNA microarray study of expanded cells.

As a result of these studies Oncolab was able to establish a cord blood bank according to the international standards. In 2006 our clinic created a program for the support of families with oncohematological patients and received a municipal grant from the city of Tbilisi. This program works to collect and store cord blood for families where first- and second-degree relatives have been diagnosed with a hematological cancer. Hematological cancers that could benefit

from transplantation include: acute myelogenous leukemia, acute lymphocytic leukemia, chronic myelogenous leukemia, chronic lymphocytic leukemia, Hodgkins disease, and non-Hodgkins lymphoma. Collection, processing, testing, and storage for five years are offered without any cost. The German-Georgian Specialized Oncological Clinic, received the municipal grant, was used to establish the autologous cord blood bank.

When necessary, an intensive collaboration with obstetric and gynecologic clinics and polyclinics was established. Pregnant women from such families were informed about the program and the potential benefit to their children. Before the delivery, mothers had signed an informed consent agreement, and cord blood units were collected immediately after birth and before the placenta's delivery or during Caesarian section in blood collection bags with citrate phosphate dextrose adenine, CPDA, and transported to our laboratory.

The processing of the cord blood units was started not later than 24 hours after collection. The laboratory determined cord blood cell count, blood group, and Rhesus factor. Simultaneously, red blood cells were depleted by agglutination with HES (hydroxyethyl starch) or gelatin and soft centrifugation (x45 g for 15 min at 10°C). Supernatants with nucleated blood cells were separated from plasma and agglutination substance with hard centrifugation (x400 g for 15 min at 10°C). Cell pellet were resuspended and counted. Viability was determined by trypan blue dye exclusion

method and immunophenotyping was carried out with protocol ISHAGE for determination of CD45+/CD34+ cell percentages. Cell pellets were washed with HBSS, resuspended in cryomedium with 10% DMSO (dimethyl sulfoxide) and cryoconserved in a controlled rate freezer (-1°C/min) to guarantee maximal viability of cells and stored in liquid nitrogen container. Small aliquots of plasma and cells were taken and stored for bacteriological and virological tests (PCR of cells sample: HBV, HCV, HIV 1 and 2, CMV, HTLV 1 and 2, Treponema pallidum), HLA typing, colony forming unit determination, and flow cytometry. Cryovials were marked appropriately. All medical documents were completed according to the cord blood bank protocols. Necessary documentation included: volunteer cord blood donor identification form, cord blood unit collection and receipt form, medical history form, donor and delivery information form, testing form. Information has been preserved in an electronic data base.

The success of this municipal program increased the level of expertise among practitioners, leading to the establishment of the first private autologous cord blood bank in Georgia.

With the cooperation of the Ministry of Labor, Health and Social Affairs of Georgia the following standards were established:

- cord blood unit collection;
- cord blood unit transportation;
- quality of cord blood hematopoietic cells;
- flow cytometry;
- sterility testing and ELISA in maternal blood and plasma: anti-HCV, HBsAg, anti-HBc, anti-HIV 1/2, HIV-p24 antigen, anti-HTLV 1/2, VDRL for Treponema pallidum and anti-CMV IgM);
- cord blood unit cryoconservation and storage;
- cord blood unit transplantation.

The intention is to store each cord blood unit for 18 years. Currently, together with the Ministry of Labor, Health and Social Affairs of Georgia and the Georgian Association of Transplantation the clinic is working on the draft of a law governing cord blood banking and transplantation. Membership in international organizations and cord blood registries is also intended.

SUMMARY

ESTABLISHING OF THE FIRST PRIVATE AUTOLOGOUS CORD BLOOD BANK IN GEORGIA AT THE GERMAN-GEORGIAN SPECIALIZED ONCOLOGICAL CLINIC

Mardaleishvili K., Shatirishvili G., Loladze G., Khatelishvili V., Dundua K.

German-Georgian Specialized Oncological Clinic, Tbilisi, Georgia

German-Georgian Specialized Oncological Clinic is a private clinic located in Tbilisi, Georgia. Close collaboration with German clinics and research laboratories has enabled the clinic to study cord blood hematopoietic stem cells. These studies created a scientific basis for establishing a cord blood bank. A municipal grant from the city of Tbilisi allowed the clinic to establish a program for the support of families with oncohematological patients. The program col-

lected and stored cord blood for families with oncohematological histories. This grant has also enabled the establishment of an autologous cord blood bank and created opportunity for cord blood banking in Georgia. Work on a national legal basis of cord blood banking together with the Ministry of Labor, Health and Social Affairs of Georgia is another important activity of the German-Georgian Oncological Clinic.

РЕЗЮМЕ

СОЗДАНИЕ ПЕРВОГО ЧАСТНОГО АУТОЛОГИЧЕСКОГО БАНКА СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ В ГРУЗИИ ПРИ НЕМЕЦКО-ГРУЗИНСКОЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

Мардалейшвили К.М., Шатиришвили Г.Ш., Лоладзе Г.Д., Хателишвили В.М., Дундуа Х.В.

Немецко-Грузинская специализированная онкологическая клиника, Тбилиси, Грузия

Немецко-Грузинская специализированная онкологическая клиника является частным медицинским учреждением. Тесное сотрудничество с немецкими клиниками и научно-исследовательскими лабораториями позволило проведение исследования гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови, что способствует созданию банка пуповинной крови в Грузии. С помощью муниципального гранта города

Тбилиси была осуществлена программа помощи семьям с онкогематологическими заболеваниями, которая позволила приступить к сохранению гемопоэтических стволовых клеток. При сотрудничестве с Министерством труда, здравоохранения и социального обеспечения Грузии клиника активно работает над созданием национальной правовой базы банкирования пуповинной крови.

ANTHROPOSOPHISCHE BEHANDLUNGSASPEKTE DES ASTHMA BRONCHIALE IM KINDESALTER

Andriaschwili L., Karseladze R., Ulrich B.

Forschungsinstitut I.Pagawa am Ministerium für Arbeits-, Gesundheits-
und Sozialschutz Georgiens; GmbH Therapie Haus, Tbilisi;

Das Asthma bronchiale ist eine der schwersten Krankheiten des Atmungssystems. Nach statistischen Angaben leiden in der Welt 15% der Kinder unter 14 Jahre an verschiedenen klinischen Erscheinungsformen der Allergie, 8-10% davon kommt auf das Asthma bronchiale [1-3]. In Georgien waren die offiziell angekindigten statistischen Daten bezüglich des Asthma bronchiale bemerkbar niedrig, aber trotz vieler wissenschaftlichen Forschungen in der Diagnostik und Therapie des Asthma bronchiale, zeigen die epidemiologischen Angaben letzter Jahre, dass sich die Erkrankungshufigkeit erheblich steigert [4-6].

Ausgehend davon, dass das Asthma bronchiale eine der schwersten Krankheiten ist, ist es erforderlich, im erkrankten Kind Heilungsmöglichkeiten individuell zu aktivieren und zu unterstützen, d.h. neben pathogenetischen Methoden auch salutogenetische zu verwenden [7-10].

Salutogenese als Konzept wurde in den 60-er Jahren des 20. Jahrhunderts eingeführt. In der europäischen Gesundheitspolitik und in den akademischen Diskussionen erscheint dieser Begriff in den 90-er Jahren des 20. Jahrhunderts. Selbst das Wort *salutogenese* stammt von dem Wort *Salus*, *Salutis-Wohlsein* und dem griechischen Wort *genese-Entstehung, Entwicklung*. Salutogenese erforscht die Entstehung des Wohls, des Gesundseins. Vor dreihundert Jahren taucht in der Wissenschaft das Wort *pathogenese* das erstmalig auf, das von zwei griechischen Wörtern abgeleitet worden ist: *athlein-Beschwerden* und *genese-Entstehung*, das heißt, Entstehung von Beschwerden. Da die Pathogenese die Entstehung der Krankheit erforscht, stützt sich die pathogenetische Behandlung auf die Erschwerung der krankheitserregenden Faktoren.

In dieser Richtung wirkt die anthroposophisch orientierte Medizin für die klassische Medizin ergänzend, stützt sich aber auf die klassisch-naturwissenschaftliche Medizin und stellt sich dabei als Erweiterung dessen unter Berücksichtigung des geistigen Wesens des Menschen dar.

Ziel der Forschung. Die wissenschaftliche Bewertung einer auf das salutogenetische Modell gestützten anthroposophischen Behandlung, mit dem Ziel der Reduzierung von

allopathischen Mitteln bei den an Asthma bronchiale erkrankten Kindern.

Forschungsmethoden. Zur Realisierung des Ziels und der gestellten Aufgaben wurden ein spezieller Untersuchungsfragebogen und ein individuelles Tagebuch zur Bewertung bzw. Selbstkontrolle zusammengestellt.

Zur Repräsentativität der Zielgruppe und zur Vermeidung der Zufallsmöglichkeit wurde eine Randomisierungsmethode mittels nummerierter Couverts verwendet.

Die Basisgruppe bestand aus 92 an Asthma bronchiale erkrankten Kindern im Alter von 3-15 Jahren, nämlich am intermittierenden und persistenten (leichte und mittelschwere Formen) Asthma bronchiale. Aus dem erwähnten Kontingent waren 72 Kinder georgischer Population – Gruppe I, 20 Kinder deutscher Population – Gruppe II. Die georgische Population war in zwei Untergruppen unterteilt (A,B). In der Untergruppe A wurden die Diagnostik und Therapie entsprechend der Prinzipien der anthroposophischen Medizin im GmbH „Therapiehaus“ durchgeführt – insgesamt 40 Kinder (Basisgruppe).

In der Untergruppe B wurden die Diagnostik und Behandlung nach dem klassischen Schema durchgeführt: Auf der Basis einerseits der Abteilung für klinische Allergologie und der Abteilung für Immunologie am wissenschaftlichen Institut für Pädiatrie – insgesamt 32 Kinder (Kontrollgruppe).

Die Untergruppen A und B waren in zwei Altersgruppen unterteilt, einerseits Kinder mit 3-7 Jahren und andererseits Kinder mit 8-15 Jahren.

In der Gruppe II wurden die Diagnostik und Behandlung gemäß der Prinzipien der anthroposophischen Medizin in der Kinder- und Erwachsenenpraxis der Stadt Saarbrücken (Deutschland) durchgeführt.

Die Effektivität der Behandlung beim Krankheitsverlauf des Asthma bronchiale wurde nach der Qualität der Krankheitskontrolle bewertet, „gut kontrollierbaren“ Asthma-Werte („Global asthma control: Well controlled asthma“) mitgeteilt worden: Die Minimalzahl der Tagesepisoden der Bronchialobstruktion; Das Fehlen nächtlicher Symp-

tome; Gute körperliche Ausdauer; Bedarf an kurzwirkenden β_2 -Agonisten – (höchstens zwei Inhalationen in 24 Stunden); Keine Notwendigkeit einer dringenden medizinischen Hilfe und das Fehlen von Begleiteffektivität nach der durchgeführten Therapie.

Die Effektivität der Behandlung wurde auch durch die Untersuchung der diätischen Atmungsfunktion in Dynamik bewertet. Die Untersuchung der diätischen Atmungsfunktion vollzog sich in der Abteilung für klinische Allergologie und Immunologie am wissenschaftlichen Forschungsinstitut – mit dem Apparat BODYSTAR E6-90. Untersucht wurden folgende Parameter der diätischen Atmungsfunktion: die Lungenfasskraft (VC), die forsierte Ausatmung in der ersten Sekunde (FEV1), der Tiffenaukoeffizient (FEV1/VC), die maximale Geschwindigkeit der ausgeatmeten Luft (PEAK-FLOW), der Luftwiderstand in dicken (FLOW 75%), mittleren (FLOW 50%) und dünnen (FLOW 25%) Bronchien.

Mit dem Ziel einer spezifischen Diagnostik des Asthma bronchiale wurden den Patienten beider Gruppen (Basis- und Kontrollgruppen) allergische Hauttests gemacht. Verwendet wurde der Standardsatz der Allergene der Firma ALK SCHERAX. Der Standardsatz bestand aus 16 Allergenen: alimentare, pflanzliche, epidermale und Lebensallergene.

Bei allen Patienten der beiden Zielgruppen wurde das spezielle IgE-Niveau untersucht. Diese Untersuchung wurde mit Hilfe des Hexagon-IgE, eines einstufigen immunochromatographischen Testes, durchgeführt, der die Gesamtmenge des Immunglobulins E (IgE) bestimmt.

Zur Asthma-Selbstkontrolle sollten die Patienten ein Asthma-Tagebuch führen, das die Peak-Flow-Messungen und dazu noch folgende Schwerpunkte umfasste: war der Schlaf ruhig oder unruhig, hatte der Patient nach dem Aufwachen Müdigkeitsgefühl oder nicht, wie war die Stimmung im Laufe des Tages, hustete der Patient im Laufe des Tages oder nicht, besuchte er die Schule oder nicht (wenn nicht, aus welchem Grund), hatte er Appetit, benötigte er Medikamente zur Verschärfungsphase oder nicht, Peak-Flow Messungen zweimal am Tage, morgens und abends.

Für die Peak-Flow-Messungen hatten die Patienten individuelle Peak-Flowmeter, die die maximale Geschwindigkeit der ausgeatmeten Luft pro Minute bestimmten.

Die dynamische Kontrolle wurde nach drei Wochen, 3 Monaten, 6 Monaten, 9 Monaten, 12 Monaten, 18 Monaten, 24 Monaten durchgeführt.

Auf der letzten Etappe fand eine mathematisch-statistische Bearbeitung von klinisch-anamnetischen, instrumental-laboratorischen und psychologischen Forschungsergebnis-

sen mit dem Programmpaket SPSS/v.10 (Statistical Package for Social Sciences) statt.

Forschungsergebnisse und eigene Daten. Das Ziel unserer Untersuchung war die Bewertung der Behandlungseffektivität des Asthma bronchiale mit den therapeutischen Möglichkeiten der anthroposophischen Medizin, aufgrund der salutogenetischen Theorie. Zum Erreichen dieses Ziels haben wir einen speziellen Untersuchungsfragebogen und ein individuelles Tagebuch zur Selbstkontrolle zusammengestellt. Die Zielgruppen wurden gemäß der zufälligen, einfachen Randomisierungsmethode gewählt.

Vor dem Beginn des Behandlungskurses wurden die Diagnosen der Patienten nochmals überprüft, wobei diagnostische CINA-Kriterien verwendet wurden.

5.6% der georgischen Population des untersuchten Kontingents leidet am intermittiven Asthma bronchiale, 33.3 % - am leicht persistenten Asthma bronchiale, bei 61.1 % aber wurde das mittelmäßig persistente Asthma bronchiale konstatiert.

In der deutschen Population aber war das Asthma bronchiale nach dem Schweregrad der Krankheit folgendermaßen verteilt: 15 % der Kinder litten am leicht persistenten Asthma bronchiale, 85 % aber am mittelmäßig persistenten Asthma bronchiale.

Die klinisch-allergologischen und instrumental-laboratorischen Ergebnisse wurden aufgrund eines spezifischen Fragebogens studiert, wobei die ätiologische Struktur des Asthma bronchiale, allergische Hauttests, Bestimmung des spezifischen IgE, der funktionale Zustand der diätischen Atmung berücksichtigt worden waren.

Vor dem Beginn des anthroposophischen Behandlungskurses war der Unterschied zwischen den Basis- und Kontrollgruppen nach dem Geschlecht, Alter, Krankheits Schweregrad und anderen klinischen Werten statistisch nicht vertrauenswert.

Die von uns erarbeitete individuelle Behandlungsmethode meinte die Auswahl eines Behandlungsschemas bei einem konkreten Patienten unter Berücksichtigung des Charakters und der Form der Krankheit. Die Forschungsmethoden meinten die Bewertung klinischer Werte des Patienten und der "gut kontrollierbaren Asthma"-Kriterien in Dynamik (vor und nach dem Beginn der Behandlung). Zusätzlich wurde Folgendes analysiert: Häufigkeit der Anfälle, die einer dringenden medizinischen Hilfe und intensiver Therapie bedurften; Zahl der Hospitalisierungsfälle; Häufigkeit von Schulversäumnissen vor dem Beginn der Behandlung und nach deren Abschluss (nach 24 Monaten).

Parallel zu den erwähnten Parametern, vor dem Beginn der Behandlung und nach 24 Monaten, wurden die Werte des funktionalen Zustandes der oberen Atmung, das IgE-Niveau und allergische Hauttests bestimmt.

Außerdem bekamen die Patienten vor dem Beginn der Behandlung Tagebücher des Peak-Flowmeter zusammen mit den individuellen Peak-Flowmetern (hergestellt von der deutschen Firma 3 M Medica).

In der Basisgruppe haben wir natürliche Heilmittel der Firmen *Weleda* und *Wala* verwendet. Die Kinder haben wir in zwei Altersgruppen unterteilt: 3-7-jährige und 8-15-jährige.

In der Gruppe Aa (3-7-jährige) hatten die am Asthma bronchiale erkrankten Kinder das Altersdebut der Krankheit unter 3 Jahren. Die Patienten hatten häufige, mit hohem Fieber begleitende Krankheitsentwicklung, Neigung zu Geschwüren, Schwellungen, eine reduzierte Konzentrationsfähigkeit.

In der Gruppe Ab (8-15-jährige) trat das Altersdebut der Krankheit hauptsächlich über 3 Jahren auf, hinsichtlich der Krankheitsneigung hatten diese Kinder selten hohes Fieber, hatten aktive wachsame Konzentrationsfähigkeit, fixe Ideen, eine ständig kalte Peripherie.

In der Gruppe Aa verlief die Behandlung mit anthroposophischen Heilmitteln folgendermaßen: *Gencydo 1% - 3% amp. (Weleda)*, Inhalationen dreimal pro Woche, *Nicotiana comp. (Wala) glob per os. je 4 St. 3-mal am Tage*, *Quercus D6 (Weleda) per os. 7 Tropfen morgens*, *Veronica D6 (Weleda) 7 Tropfen abends*. Nach dem Schweregrad der Krankheit verlief die Behandlung mit 3-7-Wochen-Kursen und Zwischenpausen.

In der Gruppe Ab vollzog sich die Behandlung mit anthroposophischen Heilmitteln: *Levico D3 (Weleda) amp.* Inhalationen dreimal pro Woche, *Tabacum cupro culta*

(*Weleda) dil per os. 10 Tropfen dreimal am Tage*, *Nicotiana comp. (Wala) glob per os. je 6 St. 3-mal am Tage*. Nach dem Schweregrad der Krankheit wurde die Behandlung mit 5-6-Wochen-Kursen und Zwischenpausen durchgeführt. In dieser Untergruppe wurden während der Remission parallel zu den Medikamenten auch die anthroposophisch orientierten Hilfstherapien durchgeführt: Heileurythmie und Kunsttherapie, 7-Wochen-Kurse 2-mal in 2 Jahren.

Außerdem berücksichtigten wir während der Behandlung den individuellen Zustand des Patienten und fügten entsprechend *Levico comp. (Wala) glob*, *Bronchi/Plantago (Wala) glob*, *Pneumodoron I und II dil. (Weleda)*, *Argentum /Echinacea amp. (Weleda)*, hinzu.

Im Falle der Krankheitsverschärfung wurden *Gencydo 3%*, *Levico D3*, *Cuprum aceticum comp. (Wala) amp.* in Inhalationsform, intensiv, 2-3 mal am Tage verwendet. Während der Verschärfung der Krankheit durften die Patienten auch kurzwirkende β_2 -Agonisten verwenden, falls die Anfälle durch die anthroposophischen Inhalationsmittel nicht beseitigt werden konnten.

In der Kontrollgruppe wurde die Behandlung stufenweise (GINA, GOAL) durchgeführt, dabei wurde der Schweregrad des Asthma berücksichtigt.

Die Angaben des Peak-Flow-Tagebuchs haben eine bedeutende Dynamik der Peak-Flow-Werte im Altersgruppe von 3-7 Jahren gezeigt, in 3-6 Monaten sind die Peak-Flow-Werte bedeutend gewachsen im Vergleich zu der Kontrollgruppe (Abbildung 1).

In der Altersgruppe von 8-15 Jahren aber zeigte sich der Zuwachs der Peak-Flow-Werte bis zum 3. Monat, was darauf hinweist, dass die Verwendung der anthroposophischen Heilmittel mit den Hilfstherapien zusammen die Effektivität der Behandlung bedeutend steigert.

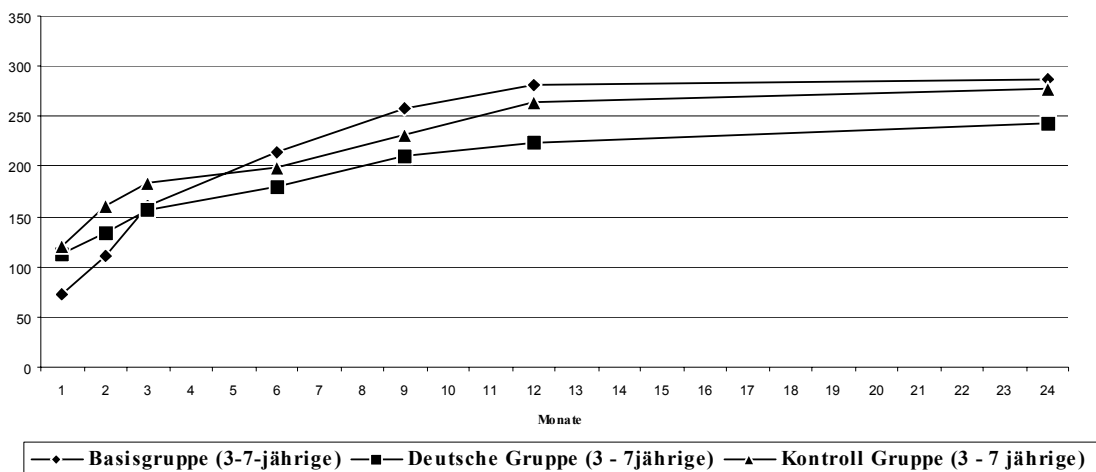


Abbildung 1. Dynamik der Peak-Flow-Messungen im Behandlungsprozess der am Asthma bronchiale erkrankten Kinder (3-7-jährige).

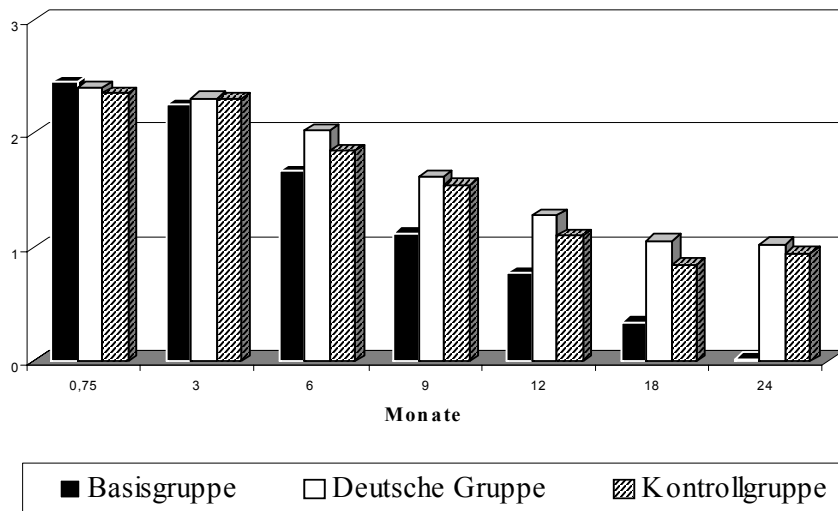


Abbildung 2. Dynamik des Hustens im Behandlungsprozess der am Asthma bronchiale erkrankten Kinder.

Tabelle 1. Bedarf nach den kurzwirkenden β_2 - Agonisten bei den am Asthma bronchiale erkrankten Kindern in der Anfangs- und Abschlussetappe der Forschung.

| Anwendungsbedarf der β_2 - Agonisten | Basisgruppe | | Kontrollgruppe | | Insgesamt | |
|--|--|---|--|---|--|---|
| | vor der Behandlung M (Absol. Zahl. %) | nach der Behandlung (Absol. Zahl. %) | vor der Behandlung M (Absol. Zahl. %) | nach der Behandlung (Absol. Zahl. %) | vor der Behandlung M (Absol. Zahl. %) | nach der Behandlung (Absol. Zahl. %) |
| Kein Bedarf | 0 | 38/95.0 | 0 | 5/15.6 | 0 | 43/59.7 |
| Bedarf nach höchstens 2 Inhalationen pro Tag | 32/80.0 | 2/5.0 | 24/75.0 | 20/62.5 | 56/77.8 | 22/30.6 |
| Bedarf nach mehr als 2 Inhalationen pro Tag | 8/20.0 | 0 | 8/25.0 | 7/21.9 | 16/22.2 | 7/9.7 |
| | | | | | F=0.600 p=0.612 | F=0.627 p=0.000 |
| Insgesamt | 40/100 | 40/100 | 32/100 | 32/100 | 72/100 | 72/100 |

Tabelle 2. Der funktionale Zustand der äußeren Atmung beim erforschten Kontingent (eine disperse Analyse).

| Funktionale Werte der äußeren Atmung | Basisgruppe (n=60) | | | Kontrollgruppe (n=32) | | | FF | p |
|--------------------------------------|--------------------|---------------------|-----------------------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------------------|-------|-------|
| | vor der Behandlung | nach der Behandlung | durchschnittlicher Standardfehler | vor der Behandlung | nach der Behandlung | durchschnittlicher Standardfehler | | |
| VC | 66.04 | 74.04 | 1.47 | 74.56 | 74.5 | 2.76 | 0.090 | 0.929 |
| FEV ₁ | 64.92 | 73.8 | 1.57 | 73.59 | 76.4 | 2.67 | 0.373 | 0.712 |
| FEV ₁ /VC | 79.07 | 84.6 | 1.67 | 94.15 | 90.6 | 1.63 | 0.452 | 0.655 |
| PEAK-FLOW | 56.77 | 63.7 | 1.68 | 60.53 | 62.4 | 2.51 | 0.912 | 0.368 |
| FLOW 75% | 56.80 | 74.4 | 1.26 | 59.21 | 60.1 | 2.47 | 1.386 | 0.176 |
| FLOW 50% | 56.45 | 67.6 | 1.21 | 58.75 | 62.4 | 3.58 | 0.895 | 0.377 |
| FLOW 25% | 58.82 | 74.5 | 1.63 | 60.0 | 70.4 | 5.01 | 1.808 | 0.080 |
| WTT | 124.04 | 120.4 | 1.44 | 132.9 | 114.4 | 6.46 | 0.531 | 0.599 |

Wichtig ist auch die Dynamik der Angaben des Asthma-Tagebuchs. Die Atemnot wurde bedeutend und dynamisch vermindert, in der Basis- als auch in der Kontrollgruppe. Nach dem 9-monatigen Behandlungskurs wurde die Häufigkeit von Atemnotfällen in der Basisgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe bedeutend reduziert.

Genauso wurde die Intensität des Hustens in der Basisgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe schon nach der 6-monatigen Behandlung vermindert.

Die Dynamik der Stimmungs- und Schlafverschlechterung war in der Basisgruppe gleichmäßig ausgedrückt. Sie zeigt eine bedeutende Verbesserungstendenz im Laufe von 24 Monaten im Vergleich zu der Kontrollgruppe, es muß aber gesagt werden, dass auch in der Kontrollgruppe eine Verbesserungstendenz zu merken (Abbildung 2).

Mit dem Ziel der Bewertung der Kontrollqualität über den Zustand des Kranken und den Krankheitsverlauf wurden die Kriterien des "gut kontrollierbaren" Asthma analysiert (Tabelle 1).

Mit dem Ziel der Einschätzung der Behandlungseffektivität wurde auch die Funktion der äußeren Atmung vor dem Beginn und nach dem Abschluss der Behandlung in Dynamik bewertet. Durch die Einschätzung der funktionalen Zustandswerte der äußeren Atmung wurde gezeigt, dass die Zahl der spirometrischen Kennzeichen zugenommen hat in der Hauptgruppe, was die Durchgänglichkeitsverbesserung der Bronchien beweist und dementsprechend, auch die Verbesserung der Atmungsfunktion im Allgemeinen. Wie aus der Tabelle zu sehen ist, konstatiert wurde die statistisch sichere Zunahme der funktionalen Parameter der äußeren Atmung, in Dynamik, in der Basisgruppe, im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Wichtig war der Zuwachs der PEF- und FLOW-Werte (75-25%) in Dynamik. In der Kontrollgruppe wurden die glaubhaften Änderungen der funktionalen Werte der äußeren Atmung nicht konstatiert (Tabelle 2).

Nach der katamnesischen Beobachtung (3 Jahre) hatten 50 % der Patienten, die mit anthroposophischen Heilmitteln behandelt wurden, eine 2-jährige Remission, 25% - eine 1-jährige Remission, 25% aber - eine 6-monatige Remission. In der Kontrollgruppe hatten 20% der Patienten eine 2-jährige Remission, 25% eine 1-jährige, 55% aber nur eine 3-monatige Remissionsperiode.

Ausgehend davon, aufgrund der salutogenetischen Theorie bietet die Verwendung der anthroposophischen Heilmittel zusammen mit den Hilfstherapien eine reale Möglichkeit an, bei der Behandlung des Asthma bronchiale klinische Werte zu verbessern und allopathische Mittel zu reduzieren.

Schlussfolgerungen. Die positive Dynamik (in 3-6 Monaten) der klinischen und objektiven Werte (Spirometrie, Peak-Flow) ist bei der Behandlung der am Asthma bronchiale erkrankten Kindern identisch sowohl bei der Verwendung von Anthroposophischen als auch klassischen Methoden.

Nach der katamnesischen Beobachtung (3 Jahre) hatten 50% der Patienten, die mit anthroposophischen Heilmitteln behandelt wurden, eine 2-jährige Remission, 25% - eine 1-jährige Remission, 25, % aber - eine 6-monatige Remission. In der Kontrollgruppe hatten 20% der Patienten eine 2-jährige Remission, 25% eine 1-jährige, 55% aber nur eine 3-monatige Remissionsperiode.

Das salutogenetische Modell bezieht nicht nur die Patienten sondern auch dessen Eltern sehr aktiv und bewußt in den Prozeß der Behandlung ein, was den Monitoring der Krankheitsentwicklung erleichtert. Bei der klassischen Behandlungsmethode aber wird das nur dann erreicht, wenn der Patient oder seine Eltern in den Ausbildungssystemen (Asthma-Schule, Asthma-Club u.a.) integriert sind

Die salutogenetische Einstellungsweise zusammen mit der pathogenetischen Methode hilft dem Arzt, den Behandlungsspektrum zu erweitern und die im Kinde vorhandenen Heilungskräfte zu verstärken, was mehr Chancen zu einer erfolgreichen Behandlung gibt.

LITERATUR

1. Antonovsky A. Salutogenese. *Zur Entmystifizierung der Gesundheit*. dgvt, Tübingen, 1997.
2. Antonovsky A. *Modell der Salutogenese, Diskussionsstand und Stellenwert*. Künln, 1998.
3. Asthma Management and Prevention. Global strategy for Asthma. *NHLBI / WHO Workshop report. National Institutes of Health and NHLBI*. NIH Publication Number 95-3659. 1995: 176.
4. Goebel W., Gluckler M. *Kindersprechstunde*, 14. Aufl. Urachhaus, Stuttgart, 2001.
5. Lemanske Rf. The childhood origins of asthma (COAST) study. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13 (Suppl 15): 38-43.
6. Mutius E. Epidemiologie atopischer Erkrankungen. *Vortragsabstract* 1996; 2: 55.
7. Soldner, Stelman. Individuelle Pädiatrie. *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft*. mbH Stuttgart, 2001: 366-413.
8. Steiner R. Geisteswissenschaft und Medizin. Rudolf Steiner Verlag Dornach 7. Aufl. 1999.
9. Imhüser, H.: Homöopathie in der Kinderheilkunde. Haug Verlag, Heidelberg, 12. Aufl. 2000.
10. Voegeli A. Das Asthma und seine homöopathische Behandlung. 5. Aufl. Haug Verlag, Heidelberg 1996.

SUMMARY

ANTHROPOSOPHIC ASPECTS OF BRONCHIAL ASTHMA TREATMENT IN CHILDHOOD

Andriashvili L., Karseladze R., Ulrich B.

I. Pagava Research Institute of Pediatrics; "Therapy House" LTD, Tbilisi, Georgia

The aim of the study was the estimation of efficiency of anthroposophic treatment of bronchial asthma in children. The study of 92 patients from 3 to 15 years old with bronchial asthma was conducted during two years.

60 children (the basic group), were treated by anthroposophic remedies; 32 children (control group), were treated

by classic scheme. It is concluded that antroposophic remedies, make disease course milder and lengthens the period of remission. Anthroposophic remedies (as a supplementary treatment) makes the treatment more effective and enables to reduce and/or substitute chemical remedies.

Key words: anthroposophic treatment; bronchial asthma.

РЕЗЮМЕ

АНТРОПОСОФИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Андриашвили Л. Н., Карселадзе Р. Л., Улрих В.

Научно-исследовательский институт педиатрии; ООО "Дом терапии", Тбилиси, Грузия

Целью нашего исследования явилась научная оценка антропософического метода лечения детей, больных бронхиальной астмой.

Лечение проводилось 92-ум детям, больным бронхиальной астмой, в возрасте от 3 до 15 лет. Основную группу составили 60 детей, которым лечение проводилось антропософическими средствами, 32-ум (контрольная группа) лечение проводилось по классической схеме.

Результаты двухгодичного лечения показали, что применение антропософических лечебных средств реально улучшает клиническую картину и увеличивает период ремиссии. Включение в комплекс лечения антропософических средств повышает эффективность лечения, что дает возможность редуцирования или замещения аллопатических препаратов.

VERGLEICH VON BLUT- UND ATEMALKOHOLKONZENTRATIONEN WÄHREND DER PERKUTANEN ETHANOLINSTILLATIONSTHERAPIE (PEIT) BEI INTUBIERTEN PATIENTEN MIT HEPATOZELLULÄREM KARZINOM

Weilbach¹ C., Kedia² G., Albrecht² K., Heine³ J., Piepenbrock⁴ S., Jonas² U., Breitmeier⁵ D.

¹Abteilung für Anästhesie, St. Josefs-Hospital, Cloppenburg; ²Urologie, Medizinische Hochschule Hannover; ³Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie; ⁴Anästhesiologie, Medizinische Hochschule Hannover; ⁵Institut für Rechtsmedizin, Medizinische Hochschule Hannover

Die Messung der Atemalkoholkonzentration (AAK) gilt mittlerweile als etabliertes Verfahren zur Ermittlung der Blutalkoholkonzentration. In der Klinik wird die Bestimmung der AAK eingesetzt, um eingeschwemmte, ethanolhaltige Spülflüssigkeit bei transurethralen (TUR) und hysteroskopischen Interventionen frühzeitig zu erkennen. Dieses Verfahren wurde erstmalig 1986 durch Hultin et al. eingesetzt, um die Entstehung eines TUR-Syndroms frühzeitig zu erkennen [1].

Da diese endoskopischen Eingriffe auch in Allgemeinanästhesie durchgeführt werden, war es Ziel der Studie, die Genauigkeit der Messung der AAK bei intubierten und beatmeten Patienten zu untersuchen. Zur Validierung der AAK wurden Patienten herangezogen, die sich zur Behandlung eines hepatozellulären Karzinoms einer perkutanen Ethanolinstillations-therapie (PEIT) unterziehen mussten. Da durch diese Behandlung hohe Blutalkoholkonzentrationen erreicht werden können, ist die PEIT für die Evaluierung der AAK besonders geeignet [2]. Im Durchschnitt werden jährlich in der Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie der Medizinischen Hochschule Hannover 100 PEIT-Behandlungen in Intubationsnarkose durchgeführt.

Material und Methoden. Die Untersuchung wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Hochschule Hannover genehmigt. Nach Aufklärung und Einwilligung wurden bei 24 Patienten (4 weiblich, 20 männlich, 66,4±9 Jahre) zeitgleich arterielle (aBAK) und zentralvenöse (vBAK) Blutproben vor, während und nach der Ethanolinstillation (96%, 52,3±27,8 ml) abgenommen.

Die Bestimmung der Blutalkoholkonzentrationen erfolgte im Institut für Rechtsmedizin der Medizinischen Hochschule Hannover nach den derzeitigen in Deutschland geforderten Standards zur forensischen Bestimmung der Alkoholkonzentration im Blut unter Beachtung der Gutachten des Bundesgesundheitsamtes sowie der Richtlinien der gemeinsamen Kommission der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Verkehrsmedizin und der Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie. In jeder Blutprobe wurden jeweils zwei Messwerte mittels der ADH-Methode sowie durch die Gaschromatographie bestimmt. Zu jeder Methode wurde aus den beiden Werten

der Mittelwert gebildet. Als Endergebnis wurde ein Mittelwert aus den beiden Mittelwerten der Einzelmethoden gebildet. Da die Messungen im Serum durchgeführt und das Blutalkoholergebnis im Vollblut angegeben wurde, musste das Ergebnis noch mit dem Faktor 1.236 multipliziert werden. Die Umrechnung von Serum auf Vollblut erfolgte mit dem Faktor 1.236, da die Eichung unter Verwendung wässriger Standards (g/l) erfolgte. Der Faktor errechnet sich durch Multiplikation des Verteilungsfaktors nach Machata [3] von 1.20 (91% Serumwassergehalt dividiert durch 76% Vollblutwassergehalt) mit der Serumdichte von 1.03. Dieses Ergebnis ging als Blutalkoholkonzentration in Gramm pro Kilogramm (g/kg) bzw. Gramm pro Promille (g/‰) in vorliegende Untersuchungen und Betrachtungen ein. Basierend auf einer Untersuchung von mehr als 25.000 Blutproben beträgt die relative Standardabweichung vom Mittelwert 1.5% (maximal 1.8%) innerhalb von Blutalkoholkonzentrationen zwischen 0.5 und 3.0 g Ethanol/kg [4].

Parallel zu den Blutabnahmen wurde die AAK mit einem speziell für den klinischen Einsatz entwickelten Messgerät im Hauptstrom bestimmt (Alcotest[®] 7410 med, Dräger). Für die Messung wurde zwischen Tubus und Filter eine handelsübliche Verlängerung mit abgewinkeltem Bronchoskopieansatz (Medisil "Gdnsegurgel", VBM Medizintechnik) eingesetzt. Nach der manuellen Applikation eines Atemzuges wurde durch Abklemmen der Gdnsegurgel der inspiratorische Druck auf 20 mmHg gehalten. Nach Öffnen des Bronchoskopieadapters und sofortigem Anpressen des Mundstücks wurde das expiratorische Atemgas durch das Messgerät geleitet. Der automatische Messmodus des verwendeten Alkometers gewährleistete, dass bei einem Atemvolumen von >300ml die Blasdauer in Abhängigkeit vom Gasfluss zwischen 2-12s betrug. Relevante kardiozirkulatorische Nebenwirkungen des Blähmanövers konnten durch das kurze Messintervall vermieden werden. Die Messung der Atemalkoholkonzentration erfolgt in Milligramm Ethanol pro Liter Ausatemluft (mg/l). Um die Atemalkoholkonzentration in die Blutalkoholkonzentration umrechnen zu können, die üblicherweise in Gramm pro Kilogramm (g/kg) bzw. in Gramm pro 1000 Einheiten (g/‰) gemessen wird, muss ein Umrechnungsfaktor Q eingesetzt werden [5,6]. In Anlehnung an die Arbeit von Schohnecht [5] wird in der vorliegenden Untersuchung die

Atemalkoholkonzentration mit dem Faktor 2.1 zur Berechnung der Blutalkoholkonzentration verwendet. Ein gemessener Atemalkoholwert von z.B. 0.5 mg/l entspricht multipliziert mit dem Umrechnungsfaktor Q von 2.1 einer Blutalkoholkonzentration von 1.05 g/kg bzw. 1.05 g/‰.

Die Spannweite der Blutalkoholkonzentrationen betrug zentral-venös 0.07-1.51 ‰, bzw. arteriell 0.02-1.66 ‰. Die höchste Korrelation fand sich zwischen der vBAK und der aBAK ($r^2=0.94$). Die Korrelationen zwischen der AAK und der vBAK ($r^2=0.84$) bzw. der AAK und der aBAK ($r^2=0.89$) waren geringer, aber dennoch signifikant ($p<0.01$). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Messungen hinter dem Beatmungsfilter, im Vergleich zu dem oben beschriebenen Verfahren, die AAK signifikant verminderten (vor: 0.37 ± 0.13 mg/L; hinter: 0.22 ± 0.07 mg/L, $n=8$). Die Ergebnisse sind als Mittelwerte und Standardabweichungen in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt.

Diskussion. Mit dem beschriebenen Verfahren ist es möglich, auch bei beatmeten Patienten die Atemalkoholkonzentration valide zu messen [7,8,9]. Die AAK-Messung korrelierte sowohl bei hohen ($>1.0\%$) als auch bei niedrigen ($<0.3\%$) Konzentrationen mit den zeitgleich gemessenen Blutalkoholkonzentrationen. Im Vergleich zu den bisher publizierten Studien konnten wir mit dem beschriebenen Hauptstrom-Verfahren eine deutlich bessere Korrelation zwischen der AAK und der BAK belegen. So kamen Gehring et al. zu dem Schluss, dass endexpiratorisch gemessene AAKs bei beatmeten Patienten im Vergleich zu den Plasma-ethanolspiegeln zu ungenau seien [10,11]. Heide et al. hatten in einer Untersuchung an 59 Patienten während TUR der Prostata die Messung der AAK untersucht. Die Autoren fanden eine Korrelation zur arteriellen BAK von 0.78 mit halboffenem ($n=9$), bzw. 0,87 ($n=10$) mit halbgeschlossenem Narkosesystem. In beiden Studien wurde ein Nebenstrommessgerät (Alcomed 3010, Biotest) zur Bestimmung der AAK bei beatmeten Patienten verwendet [12].

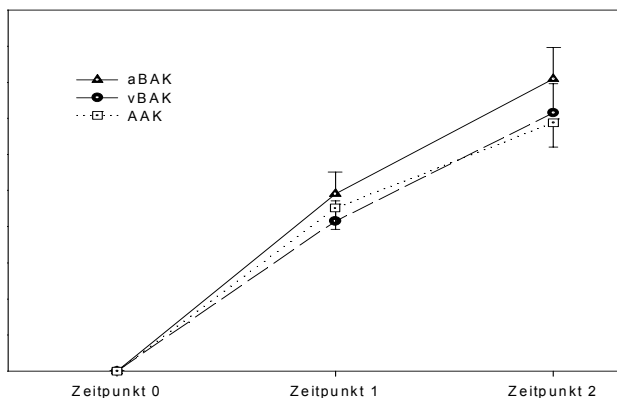


Abbildung. Arterielle (aBAK), zentral-venöse (vBAK) und Atemalkoholkonzentration (AAK) vor (Zeitpunkt 0), während (Zeitpunkt 1) und nach perkutaner Ethanolinjektion (Zeitpunkt 2) bei 24 intubierten Patienten mit einem hepatozellulärem Karzinom im Rahmen der PEIT.

Die Atemalkoholkonzentration kann durch Multiplikation mit dem Umrechnungsfaktor Q (blood-breath-ration) zur Abschätzung der Blutalkoholkonzentration verwendet werden. In der vorliegenden Arbeit wurde der von Schohnecht abgeleitete mittlere BAK/AAK-Umrechnungsfaktor von 2.1 (2.098 ± 0.110) Promille/mg/l benutzt [5]. Der Umrechnungsfaktor Q ist jedoch keine konstante Größe [11]. Einen wesentlichen Einfluss auf die Höhe der gemessenen Atemalkoholkonzentration hat die Phase der Alkoholverstoffwechslung (Resorptions-, Verteilungs- und Eliminationsphase), in der die Messung vorgenommen wird [13-15]. Ferner kann der BAK/AAK-Quotient relevant auch durch verschiedene Umgebungstemperaturen beeinflusst werden [16]. Weiterhin korreliert die Größe des Umrechnungsfaktors auch mit der Alkoholkonzentration [11]. In den meisten Ländern wird im polizeilichen Alltag ein Umrechnungsfaktor zwischen 2.0 und 2.3 benutzt [17,18], am häufigsten ist jedoch ein Wert von 2.1 akzeptiert [11], der auch in dieser Arbeit zur Umrechnung benutzt wurde. Unter Verwendung dieses Faktors konnten ausreichend gute Korrelationen zwischen der AAK und der BAK ermittelt werden.

Temperatur und Luftfeuchtigkeit haben einen erheblichen Einfluss auf die Messgenauigkeit der AAK. Aus diesem Grund muss die Messung der AAK ohne Filter möglichst tubusnah erfolgen, da durch Feuchtigkeit im Beatmungssystem die ausgeatmete Alkoholkonzentration signifikant reduziert wird. In einer Voruntersuchung mit einem Gerät zur Messung der AAK im Nebenstrom (AlcoMed® 3011, Biotest) stellte die zunehmende Feuchtigkeit im Original-Probenschlauch eine wesentliche Ursache für falsch niedrige Werte dar. Mit dem Alcotest® 7410 med der Firma Dräger gemessenen Atemalkoholkonzentrationen waren statistisch signifikante Korrelationen zwischen der unter forensischen Bedingungen gemessenen BAK und der AAK zu erheben.

Der Einsatz von Geräten zur Messung im Nebenstromverfahren ist aus technischer und aus Handhabungssicht wesentlich unkomplizierter und zu favorisieren. Die höhere Narkosegasbelastung der Raumluft unter Verwendung des Gerätes der Firma Dräger im Hauptstromverfahren wirkt sich jedoch unter klinischen Bedingungen praktisch nicht aus. Aufgrund der guten Genauigkeit des Gerätes der Firma Dräger würden wir dieses im klinischen Alltag favorisieren. Das Dräger-Gerät unterschätzt die arterielle und überschätzt die venöse Blutalkoholkonzentration durch Messung der Atemalkoholkonzentration [2].

Das vorgestellte Verfahren gewährleistet bei beatmeten Patienten auch bei niedrigen Blutalkoholspiegeln eine zuverlässige Messung der AAK. Die Messung kann zudem zu jeder Zeit durchgeführt werden. Dies ist insofern von Bedeutung, da während endoskopis-

cher Eingriffe bereits eine geringe AAK (<0.05mg/L) eine relevante Einschwemmung der alkoholhaltigen Spüflüssigkeit (z.B. Somanol® + Ethanol 1%, B. Braun) belegen kann. Zink et al. konnten zeigen, dass bei Verwendung einer 1.92%-igen alkoholhaltigen Spülung während einer TUR der Prostata ab einer AAK von 0.2‰ mit einer kreislaurelevanten Einschwemmung zu rechnen ist [19]. Aufgrund des maximalen Messfehlers des verwendeten AAK-Gerätes, der im klinisch interessanten Bereich von 0-0.5 mg/L mit ±0.03 mg/L angegeben wird, wäre es empfehlenswert, die Alkoholkonzentration der Spüflüssigkeit zu erhöhen, um mögliche falsch negative Ergebnisse zu vermeiden.

Schlussfolgerungen. Zwischen den eingesetzten Methoden zur Bestimmung des Blutalkoholgehaltes (ADH- und gaschromato-graphische Verfahren) und der Messung der Atemalkoholkonzentration mit dem Alcotest® 7410 med der Firma Dräger im Hauptstrom der Expirationsluft besteht eine signifikante Korrelation, weswegen der Einsatz dieses Gerätes zur Messung der AAK bei Eingriffen mit ethanolmarkierten Spüflüssigkeiten empfohlen werden kann.

LITERATUR

1. Hultén J., Lennart O., Jorgfeldt S., Wictorsson Y.M. Monitoring fluid absorption during TUR-P by marking the irrigation solution with ethanol. *Sand J Urol Nephrol* 1986; 20: 245 - 51.
2. Breitmeier D., Besch T., Gebel M., Panning B. Measuring of end-expired breath ethanol concentration following percutaneous ethanol injections (PEI) carried out on patients suffering from hepatocellular carcinoma – a comparison between venous and arterial ethanol concentrations and end-expired breath depends on the measuring instrument. *Blutalkohol* 2005; 42(6): 421-430.
3. Bonte W., Daldrup T., Gröner O., Heifer U., Iffland R., Schütz H., Wehner H.D. Richtlinien für die Blutalkoholbestimmung für forensische Zwecke – Empfehlungen zur Anpassung der Richtlinien des Bundesgesundheitsamtes von 1966 an Gesetze, Verordnungen und Rechtsprechung. *Blutalkohol* 2001; 38: 39-42.
4. Zink P., Schneider B., Schroeder G. Accuracy of the forensic determination of blood alcohol. *Blutalkohol* 1985; 22(1): 21-48.
5. Schohnecht G. Beweissicherheit der Atemalkoholanalyse, Gutachten des Bundesgesundheitsamtes. Unfall- und Sicherheitsforschung. *Strassenverkehr* 1992; 86: 6-34.
6. Dubowski K.M. The blood-breath-ratio of ethanol. *Clin Chem* 1992; 25: 11-44.
7. Verner L., Schneider U., Gebel M., Panning B., Wiese B., Obler R., Breitmeier D. Blood ethanol concentrations and inebriation symptoms following percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) carried out on patients suffering from hepatocellular carcinoma. *Blutalkohol* 2005; 42(4): 272-284.
8. Breitmeier D., Verner L., Albrecht K., Fieguth A., Geerlings M., Kleemann W.J., Panning B., Gebel M., Truger H.D. Arteriovenous differences (A-V-differences) by patients with a hepatocellular carcinoma in relation to percutaneous ethanol injection therapy (PEIT). *Blutalkohol* 2005; 42(3): 197-208.
9. Jones A.W., Andersson L. Comparison of ethanol concentrations in venous blood and end-expired breath during a controlled drinking study. *Forensic Sci Int* 2003; 132: 18-25.
10. Gehring H., Nahm W., Klotz K.F., Knipper A., Zimmermann K., Baerwald J., Schmucker P. Messung der Atemalkoholkonzentration mit einem elektrochemischen Sensor. *Anaesthesist*. 1996; 45: 154 -162.
11. Jones A.W. Variability of the blood-breath alcohol ratio in vivo. *J Stud Alcohol* 1979; 39: 1931-1939.
12. Heide C., Weninger E., Ney L., Sachs M., Niklas M., Schmeller N., Peter K. Die Früherkennung des TUR-Syndroms – Ethanolmessung bei beatmeten Patienten. *Änesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1997; 32: 610-615.
13. Jones A.W. Measuring alcohol in blood and breath for forensic purposes – a historical review. *Forensic Sci Rev* 2000; 12: 151–181.
14. Jachau K., Schmidt U., Wittig H., Rümhild W., Krause D. Zur Frage der Transformation von Atem- in Blutalkoholkonzentration. *Rechtsmedizin* 2000; 10: 91-101.
15. Schuff A., Riepert T., Erkens M., Weirich V., GraЯ H., Iffland R. Untersuchungen zum Quotienten BAK/AAK in der Resorptionsphase und dessen Bedeutung für die Wartezeit bei der Atemalkoholmessung. *Blutalkohol* 2002; 39: 145-153.
16. Wehner H.D., Wehner A., Subke J. Die Genauigkeit des veno-alveolären Ethanolkonzentrationsquotienten. *Blutalkohol* 2000; 37: 18-29.
17. Wittig H., Schmidt U., Jachau K., Rümhild W., Krause D. Beeinflussung des BAK/AAK-Quotienten durch verschiedene Umgebungstemperaturen. *Blutalkohol* 2000; 37: 30-38.
18. Jones A.W., Beylich K.M., Bjoernehoe A., Ingum J., Moerland J. Measuring ethanol in blood and breath for legal purposes: variability between laboratories and between breath-test instruments. *Clin Chem* 1992; 38: 743-747.
19. Zink M., Waltensdorfer A., Lampel A., Rath M., Lipsky H., Engler J. Über die Berechnung des Einschwemmolumens bei der transurethralen Prostataresektion. *Änesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1997; 32: 219-225.

SUMMARY

EVALUATION OF BREATH ALCOHOL MEASUREMENT PROCEDURES IN INTUBATED PATIENTS WITH ASSISTED VENTILATION

Vanlbakh¹ K., Kedia² G., Albrecht² K., Khaine³ E., Pippenbrock⁴ S., Jionas² U., Breitmayer⁵ D.

¹St. Josef-Hospital Kloppenburg, Department of Anesthesiology, Germany;

²Medical Institute of Hanover, Department of Urology, Germany;

³Asclepius Clinics Harts, Clinic of Anesthesiology and Intensive Medicine, Goslar, Germany;

⁴Medical Institute of Hanover, Department of Anesthesiology, Germany;

⁵ Medical Institute of Hanover, Department of Forensic Medicine, Germany

The accuracy of breath alcohol measurements in intubated patients with assisted ventilation was evaluated.

The breath alcohol concentration was measured in 24 patients undergoing percutaneous alcohol injection therapy for hepatocellular carcinoma with Alcotest[®] 7410 med, from Dräger, Germany. The blood ethanol concentrations (BACs) were determined in each blood serum applying the German forensic criteria standard, namely, two alcohol dehydrogenase (ADH) and two gas chromatography (GC) measurements.

The blood alcohol concentrations were between 0.07 and 1.51‰ in the central venous samples and 0.02-

1.66‰ in the arterial samples. An excellent correlation between both the venous and arterial blood alcohol concentrations ($r^2=0,94$), as well as between the breath alcohol concentrations and the venous ($r^2=0,84$) or arterial alcohol concentration ($r^2=0,89$), $p<0.01$ for both parameters was revealed.

Determination of breath alcohol concentration using the Alcotest in intubated patients is reliable and reflects the blood alcohol values.

Key words: breath alcohol concentration; blood ethanol concentrations (BACs); blood alcohol concentrations.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ АЛКОГОЛЯ В КРОВИ И ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЯХ У БОЛЬНЫХ ГЕПАТОЦЕЛЛУЛЯРНОЙ КАРЦИНОМОЙ ПРИ ИНСТАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ЭТАНОЛОМ

Ваилбах¹ К., Кедия² Г., Албрехт² К., Хаине³ И., Пипенброк⁴ С., Ионас² У., Брайтмайер⁵ Д.

¹Госпиталь St. Josef-a, отделение анестезиологии, Клоппенбург, Германия;

²Медицинский институт Ганновера, отделение урологии, Германия;

³Клиника анестезиологии, интенсивной медицины и терапии боли, Гослар, Германия;

⁴Медицинский институт Ганновера, отделение анестезиологии, Германия;

⁵Медицинский институт Ганновера, отделение судебной медицины, Германия

Целью данного исследования явилась оценка точности методики измерения концентрации алкоголя в воздушных путях у больных, находящихся на искусственном дыхании.

Были обследованы больные, у которых для лечения гепатоцеллюлярной карциномы производилась перкутанная инстиляция (вкапывание) этанола. С помощью дегидрогеназы алкоголя и газхроматографии было определено содержание алкоголя в крови и в воздушных путях. Концентрация алкоголя измерялась, специально изготовленным для клинического применения, измерительным аппаратом (Alcotest[®] 7410 med, Dräger).

Концентрация алкоголя в венозной и артериальной крови составила соответственно 0,07-1,51‰ и 0,02-1,66‰, между ними была обнаружена наивысшая корреляция ($r^2=0,94$). Соотношение концентрации алкоголя в воздушных путях к концентрации алкоголя в венозной ($r^2=0,84$) и артериальной крови ($r^2=0,89$) было сравнительно менее выражено, однако статистически достоверно ($p<0,01$).

Метод позволяет достоверное измерение концентрации алкоголя в воздушных путях у больных, находящихся на искусственном дыхании.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ УРОИНФЕКЦИЙ

Антелава Н.А., Пирцхалайшвили Н.Н., Антелава А.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент фармакологии

За прошедшие годы, после открытия фармацевтического рынка в Грузии, так же как и во всех странах СНГ, зарегистрированы несколько десятков оригинальных антибиотиков, не считая сотен различных наименований. Практически врачам зачастую трудно разобраться в этом многообразии имеющихся препаратов, в связи с чем, возникает необходимость разработки формуляров, алгоритмов, стандартов антибактериальной терапии, призванных дать рекомендации по оптимальному использованию противомикробных средств. Урологические инфекции являются частыми заболеваниями как в амбулаторной практике, так и в стационаре. К наиболее распространенным урогенитальным инфекциям относятся: внебольничные инфекции - острый цистит, острый и хронический пиелонефрит, бессимптомная бактериурия; госпитальные инфекции мочевыводящих путей, госпитальные инфекции в реанимации, негонорейный уретрит, бактериальный простатит. Заболеваемость острым циститом по расчетным данным, например в России, составляет 26-36 млн. случаев в год.

Учитывая высокую распространенность уроинфекций и значимость антибактериальной фармакотерапии, а также то, что выбор адекватных антибактериальных препаратов для лечения уроинфекций является первоочередной задачей клиницистов, целью настоящего обзора явилось освещение современных данных литературы о фармакодинамике и фармакокинетике основных антибиотиков, применяемых в лечении уроинфекций, а также тактики проведения рациональной антибактериальной терапии уроинфекций. Настоящий обзор предусматривает ознакомление широкого круга врачей-урологов с данными методических рекомендаций, пособий, стандартов, разработанных за рубежом по антибактериальной терапии уроинфекций [1,3,4,10,11,12,14].

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) по локализации распределяются на инфекции верхних и нижних мочевыводящих путей, а по характеру течения - на неосложненные и осложненные [4,15].

Согласно анатомической классификации, ИМП подразделяют на инфекции нижних и верхних отделов мочевыводящих путей [4,8]. К инфекциям нижних отделов мочевыводящих путей относятся острый цистит (ОЦ), уретрит и простатит, к инфекциям верхних отделов мочевыводящих путей - острый и хронический пиелонефрит. Неосложненные ИМП (НИМП) возникают у больных при отсутствии обструктивных уropатий и струк-

турных изменений в почках и мочевыводящих путях (разные формы мочекаменной болезни, поликистоз, аномалии развития и расположения почек, стриктуры мочеточника, уретры, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, доброкачественная гиперплазия предстательной железы с нарушением пассажа мочи и т.д.), а также у пациентов без серьезных сопутствующих заболеваний.

В полной мере к НИМП относятся только острый цистит и острый пиелонефрит (ОП) у небеременных женщин, без структурных уropатий и неврологических дисфункций.

Осложненные ИМП возникают у пациентов с различными обструктивными уropатиями, серьезными сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, нейтропения), на фоне инструментальных (инвазивных) методов обследования и лечения. Осложненные ИМП часто являются причиной развития тяжелых гнойно-септических осложнений, бактериурии, сепсиса. Важность выделения осложненных и неосложненных ИМП определяется различием их этиологии и подходов к лечению. Необходимо учитывать, что НИМП могут протекать не только в легкой/среднетяжелой, но и в тяжелой формах с выраженными симптомами интоксикации.

Основными целями антибиотикотерапии НИМП являются: быстрое купирование симптомов; восстановление трудоспособности и социальной активности; предупреждение осложнений; профилактика рецидивов.

Применение антибиотиков при лечении уроинфекций имеет ряд особенностей, что необходимо учитывать при выборе препарата [3,4,12,14-17]. Учитывая, что одним из принципов рациональной антибиотикотерапии является создание адекватной концентрации антибиотика в очаге инфекции, лечение инфекций мочевыводящих путей, с одной стороны, проще по сравнению с инфекциями других локализаций, так как концентрации большинства антибактериальных препаратов в моче в десятки раз превышают таковые как в сыворотке, так и в других тканях, что в условиях небольшой микробной нагрузки (наблюдаемой при многих уроинфекциях) позволяет преодолеть невысокий уровень резистентности и достигнуть эрадикации возбудителя; кроме того, уроинфекции в подавляющем большинстве являются моноинфекциями, т.е. вызваны одним этиологическим агентом, поэтому не требуют комбинированного назначения антибиотиков (за исключением инфекций,

вызванных *Pseudomonas aeruginosa*) и практически всегда возможна точная этиологическая диагностика. Определение в образцах нескольких видов бактерий объясняется нарушениями техники сбора и транспортировки материала. С другой стороны, при осложненных инфекциях мочевыводящих путей всегда имеется причина (обструкция или другая), поддерживающая инфекционный процесс, что затрудняет достижение полного клинического или бактериологического излечения без радикальной хирургической коррекции. Таким образом, при лечении урологических инфекций определяющим в выборе антибиотика является его природная активность против основных уропатогенов. В то же время при некоторых локализациях уроинфекций (в ткани предстательной железы) имеются серьезные проблемы для достижения многими антибиотиками адекватного уровня тканевых концентраций, что может объяснять недостаточный клинический эффект даже при установленной чувствительности возбудителя к препарату *in vitro*.

Этиология урологических инфекций. К уропатогенным микроорганизмам, вызывающим более 90% инфекций мочевыводящих путей, относятся бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, а также *P. aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus*. В то же время такие микроорганизмы, как *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus spp.*, дифтероиды, лактобациллы, анаэробы, практически не вызывают эти инфекции, хотя также колонизируют прямую кишку, влагалище и кожу [2,4,12,14]. Наиболее частые возбудители - грамотрицательные энтеробактерии, главным образом *E.coli* - 70-95%. Вторым по частоте выделения является *Staphylococcus .saprophyticus* (5-20% случаев НИМП), который несколько чаще выделяется у молодых женщин. Значительно реже НИМП вызывают другие грамотрицательные бактерии (родов *Klebsiella*, *Proteus* и др.). В 1-2% случаев возбудителями являются грамположительные микроорганизмы, такие, как стрептококки и энтерококки. Следует подчеркнуть, что внебольничные инфекции мочевыводящих путей в амбулаторной практике и стационаре в подавляющем большинстве случаев вызваны одним микроорганизмом – кишечной палочкой, поэтому определяющим в выборе антибиотика является его природная активность против *E. coli* и, в некоторой степени, уровень приобретенной резистентности в популяции [2,5,6,14]. В то же время при госпитальных инфекциях возрастает значение других уропатогенных микроорганизмов с непредсказуемым уровнем резистентности (который определяется локальными эпидемиологическими данными). В этиологии инфекций нижних отделов урогенитального тракта определенное значение имеют атипичные микроорганизмы (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*), что необходимо учитывать при назначении антибактериального препарата [2,9,10,16-18]. Условно этиологическая роль различных уропатогенов представлена в таблице 1 [14].

Таким образом, можно заключить, что определяющим фактором выбора и применения антибиотика при урогенитальных инфекциях является его активность против доминирующих возбудителей: внебольничные инфекции - *E. coli*; госпитальные инфекции- *E. coli* и другие энтеробактерии, энтерококки, *S. saprophyticus*, в реанимации + *P. Aeruginosa*; негонококковый уретрит - атипичные микроорганизмы (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*); бактериальный простатит: энтеробактерии, энтерококки, возможно – атипичные микроорганизмы *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*).

Исследования чувствительности возбудителей ИМП в России показывают, что распространенность уропатогенных штаммов *E. coli*, устойчивых к ампициллину и котримоксазолу, является весьма высокой и составляет 33,3 и 18,4% соответственно [4]. Современные фторхинолоны (ципрофлоксацин и норфлоксацин) являются наиболее активными препаратами в отношении штаммов *E. coli*, выделенных при ИМП. Резистентность к ним составляет 2,6%. Кроме того, ципрофлоксацин и норфлоксацин достаточно эффективны в отношении штаммов кишечной палочки, устойчивых к “примитивным” хинолонам: налидиксовой и пипемидовой кислотам.

Как известно, наилучшие результаты дает целенаправленное применение антибиотика т.е. антибиотика, который активен в отношении конкретного штамма, вызвавшего заболевание. Однако условием проведения такой терапии является выделение и идентификация возбудителя, определение его чувствительности к антибиотикам. В практическом здравоохранении это, зачастую, невозможно. Например, применение каких-либо антибиотиков больными с целью самолечения делает невозможным получение достоверных данных при бактериологическом обследовании. Некоторые микроорганизмы (микоплазмы, хламидии, легионеллы) требуют специальных условий культивирования, что для большей части лечебных учреждений не всегда доступно. Даже при подозрении на обычную кокковую или палочковидную флору, проведение вышеназванных исследований требует от 48 до 72 часов, что может привести к неоправданной задержке лечения и, как следствие, к возникновению различных осложнений. Таким образом, в большинстве случаев, антибактериальная терапия начинается с эмпирического назначения препаратов, а поэтому прежде чем обсудить тактику антибактериальной терапии пациентов с инфекцией мочевыводящих путей, а именно выбор антибиотика, путь введения, режим дозирования, длительность терапии, представляется целесообразным представить сравнительную фармакологическую характеристику основных антибиотиков, применяемых для лечения этих инфекций.

Таблица 1. Значение микроорганизмов в этиологии урогенитальных инфекций различной локализации (по Яковлеву С.В., Деревянко И.И.)

| Урогенитальные инфекции | Доминирующие возбудители |
|--|--|
| Внебольничные инфекции: острый цистит, острый и хронический пиелонефрит, бессимптомная бактериурия | <i>Escherichia coli</i> |
| Госпитальные инфекции мочевыводящих путей | Enterobacteriaceae (<i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Citrobacter</i> spp., <i>Serratia</i> spp.) <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> |
| Госпитальные инфекции в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) | Те же + <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| Негонококковый уретрит | <i>Chlamydia trachomatis</i> |
| Бактериальный простатит | Определенно: Enterobacteriaceae <i>Enterococcus faecalis</i> Возможно: <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> |

Характеристика основных групп антибактериальных препаратов в отношении основных возбудителей урогенитальных инфекций, представленная на основании данных литературы [10-14,16-19].

Бета-лактамы антибиотики: пенициллины природные и полусинтетические, оказывают бактерицидное действие, обусловленное блокированием биосинтеза мукопептидов клеточных мембран бактерий.

Пенициллины природные: бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин. К этим препаратам чувствительны только некоторые грамположительные бактерии, кишечная же палочка и другие грамотрицательные микроорганизмы устойчивы. Поэтому назначение природных пенициллинов при урологических инфекциях необоснованно.

Пенициллиназоустойчивые пенициллины: оксациллин, клоксациллин, метициллин, диклоксациллин.

Эти препараты также активны только в отношении грамположительных бактерий, поэтому их назначение при урологических инфекциях неэффективно.

Аминопенициллины: ампициллин, амоксициллин. Аминопенициллины характеризуются природной активностью в отношении некоторых грамотрицательных бак-

терий – *E. coli*, *Proteus mirabilis*, а также энтерококков. Большинство штаммов стафилококков устойчиво. В последние годы в европейских странах и России отмечен рост устойчивости внебольничных штаммов *E. coli* к аминопенициллину, достигающий 30%, что ограничивает применение этих препаратов при уроинфекциях. Однако высокие концентрации этих антибиотиков в моче, как правило, превышают значения минимально подавляющих концентраций (МПК) и клинический эффект при неосложненных инфекциях обычно достигается. Назначение аминопенициллинов возможно в амбулаторных условиях. Для эмпирического лечения только при легких неосложненных инфекциях (острый цистит, бессимптомная бактериурия) и только в качестве альтернативных средств ввиду наличия более эффективных антибиотиков. Назначение препарата особенно актуально у подростков, беременных женщин - т.е. у лиц, у которых назначение препаратов из других групп, например фторхинолонов противопоказано. Из пероральных аминопенициллинов предпочтителен амоксициллин. Препарат обладает широким спектром действия как в отношении грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов. Амоксициллин быстро всасывается в пищеварительном тракте независимо от приема пищи и сохраняет активность как в желудке, так и в кишечнике, обладает высокой биоусвояемостью, кроме того, большая часть препарата выводится в неизменном виде с мочой.

Аминопенициллины в комбинации с ингибиторами β-лактамаз: амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам. Спектр природной активности этих антибиотиков сходен с незащищенными аминопенициллинами, в то же время ингибиторы β-лактамаз защищают последние от гидролиза β-лактамазами, которые продуцируются стафилококками и грамотрицательными бактериями. В результате уровень резистентности *E. coli* к защищенным пенициллинам невысокий. Однако, следует подчеркнуть, что в некоторых регионах отмечается увеличение процента устойчивых штаммов кишечной палочки к защищенным аминопенициллинам, поэтому эти препараты уже не считаются оптимальными средствами для эмпирической терапии внебольничных урогенитальных инфекций и могут назначаться только в случае документированной чувствительности к ним возбудителей. Защищенные аминопенициллины, как и другие группы полусинтетических пенициллинов, плохо проникают в ткань предстательной железы, поэтому не должны назначаться для лечения бактериального простатита, даже в случае чувствительности к ним возбудителей *in vitro*.

Антисинегнойные пенициллины: карбенициллин, пиперациллин, азлоциллин. Проявляют природную активность против большинства уропатогенов, в том числе *P. aeruginosa*. В то же время препараты разрушаются β-лактамазами, поэтому в настоящее время уровень резистентности госпитальных штаммов грамотрицательных микроорганизмов может быть высоким, что ограничивает их применение при госпитальных инфекциях мочевыводящих путей. Антисинегнойные пенициллины в комбинации с ингибиторами β-лактамаз: тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам по сравнению с незащищенными препаратами более активны против госпитальных штаммов Enterobacteriaceae, стафилококков, *P. aeruginosa*. Однако, в настоящее время отмечается рост устойчивости *P. aeruginosa* к этим антибиотикам (к тикарциллин/клавуланату в большей степени, чем к пиперациллин/тазобактаму). Поэтому при госпитальных уроинфекциях в урологических отделениях оправдано назначение тикарциллин/клавуланата, в то же время в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где большое этиологическое значение имеет *P. aeruginosa*, возможно использование пиперациллин/тазобактама.

Цефалоспорины также как и пенициллины оказывают бактерицидное действие, обусловленное блокированием биосинтеза мукопептидов клеточных мембран бактерий.

Цефалоспорины I поколения: цефазолин, цефалексин, цефадроксил. Проявляют хорошую активность в отношении грамположительных бактерий, в то же время слабо действуют на *E. coli*, в отношении других энтеробактерий практически не активны. Теоретически перо-

ральные препараты (цефалексин и цефадроксил) могут назначаться при остром цистите, но их применение ограничено ввиду низкой активности в отношении грамотрицательных бактерий и наличия гораздо более эффективных антибиотиков. Цефалоспорины II поколения: цефуроксим, цефуроксим аксетил, цефаклор проявляют природную активность в отношении внебольничных возбудителей уроинфекций: по спектру активности и уровню резистентности сходны с амоксициллин/клавуланатом за исключением *E. faecalis*. По активности против кишечной палочки и уровню приобретенной устойчивости уступают фторхинолонам и пероральным цефалоспорином III поколения, поэтому не рассматриваются как средства выбора для лечения уроинфекций.

Цефалоспорины III поколения: парентеральные – цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефоперазон; пероральные – цефиксим, цефтибутен. Проявляют высокую активность против грамотрицательных микроорганизмов – основных возбудителей уроинфекций; два препарата (цефтазидим и цефоперазон) активны также в отношении *P. aeruginosa*. При псевдомонадных уроинфекциях цефтазидим предпочтительнее цефоперазона, так как достигает более высоких концентраций в моче. Парентеральные цефалоспорины III поколения должны исключительно назначаться в стационаре (в амбулаторной практике не имеют преимуществ по сравнению с пероральными препаратами), причем цефотаксим и цефтриаксон – только не в ОРИТ, так как не действуют на *P. aeruginosa*. Пероральные цефалоспорины III поколения могут применяться в амбулаторной практике при лечении различных неосложненных и осложненных урогенитальных инфекций. В связи с тем что уровень устойчивости *E. coli* к цефиксиму и цефтибутену пока минимальный (<5%), в настоящее время эти антибиотики могут рассматриваться как средства выбора при пиелонефрите. Цефиксим и цефтибутен являются препаратами выбора при лечении инфекций мочевыводящих путей у детей в связи с ограничением использования фторхинолонов в этой возрастной группе. Применение пероральных цефалоспоринов III поколения возможно и в стационаре при нетяжелой инфекции мочевыводящих путей.

Цефалоспорины III поколения (как и другие цефалоспорины) плохо проникают в ткань предстательной железы, поэтому не должны назначаться для лечения бактериального простатита, даже в случае чувствительности к ним возбудителей *in vitro*.

Цефалоспорины IV поколения: цефепим. Спектр активности сходен с антисинегнойными цефалоспорином III поколения, однако к цефепиму отмечается меньший уровень устойчивости госпитальных штаммов грамотрицательных бактерий. Ввиду наличия высокой актив-

ности против *P. aeruginosa*, цефепим может применяться для лечения тяжелых уроинфекций как в урологических отделениях, так и в ОРИТ.

Следует обратить внимание на то, что цефалоспорины, содержащие метилтиотетразоловую группу, такие как цефоперазон, цефметазол, моксалактам, цефотетан могут вызывать антабусоподобные реакции при совместном применении с алкоголем, а также могут вызывать кровотечения.

Карбапенемы также оказывают бактерицидное действие обусловленное блокированием биосинтеза мукопептидов клеточных мембран бактерий.

Карбапенемы: имипенем, меропенем. Активны в отношении практически всех возбудителей урологических инфекций, к этим препаратам отмечается наименьший уровень устойчивости госпитальных штаммов Enterobacteriaceae. Карбапенемы следует назначать при тяжелых урологических инфекциях, в случае выделения мультирезистентных грамотрицательных возбудителей уросепсиса. Как и другие β-лактамы, карбапенемы плохо проникают в ткань предстательной железы.

Антибактериальные средства других классов. Аминогликозиды оказывают воздействие на синтез белка бактерий на уровне рибосом, однако в отличие от других антибиотиков, нарушающих синтез белка, оказывают бактерицидное действие: гентамицин, тобрамицин, нетилмицин, амикацин, сизомицин. Препараты проявляют высокую природную активность против грамотрицательных бактерий, в меньшей степени – стафилококков и не действуют на энтерококки. В отношении *P. aeruginosa* наиболее активен тобрамицин, хотя с учетом приобретенной резистентности предпочтительнее амикацин. В последние годы отмечается рост устойчивости госпитальных штаммов энтеробактерий к аминогликозидам (к гентамицину и тобрамицину в большей степени, чем к нетилмицину и амикацину). Применение аминогликозидов при уроинфекциях лимитируется также их потенциальной нефротоксичностью. В стационаре аминогликозиды могут назначаться для лечения уроинфекций, однако следует учитывать, что в настоящее время есть более безопасные препараты (цефалоспорины III–IV поколения, фторхинолоны). Назначение аминогликозидов в амбулаторной практике абсолютно не допустимо.

Макролиды нарушают синтез белка на уровне рибосом и оказывают бактериостатическое действие: эритромицин, рокситромицин, кларитромицин, спирамицин, джоздамицин, диритромицин, мидекамицин, азитромицин. Грамотрицательные бактерии обладают природной устойчивостью к макролидам, поэтому их назначение при инфекциях мочевыводящих путей неэф-

фективно. Единственное показание для назначения макролидных антибиотиков в урологической практике – негонококковый уретрит, в этиологии которого доминирующее значение имеют атипичные микроорганизмы (в основном *Chlamydia trachomatis*). Против этих микроорганизмов клинически не активны β-лактамы и многие другие антибиотики. Макролиды являются препаратами выбора в лечении хламидиоза у супружеских пар, планирующих беременность, беременных женщин, детей. Для лечения уретрита из макролидов предпочтение отдается азитромицину, хотя клиническая эффективность показана и для других препаратов. Однако лишь азитромицин может быть назван единственным препаратом, применяющимся коротким курсом при лечении генитальной хламидийной инфекции. При лечении хламидийной инфекции генитального тракта азитромицин в однократной дозе так же эффективен, как 7-дневный курс доксициклина. Благодаря своим фармакокинетическим свойствам азитромицин является антибиотиком, который можно применять в разовой суточной дозе в течение 3-х дней. Это обеспечивает 100% комплаенс. Линкозамиды: линкомицин, клиндамицин. Линкозамиды не действуют на грамотрицательные бактерии, поэтому не должны назначаться при урогенитальных инфекциях.

Тетрациклины нарушают синтез белка на уровне рибосом и оказывают в большинстве случаев бактериостатическое действие: доксициклин. Доксициклин обладает хорошей природной активностью против кишечной палочки и некоторых энтеробактерий и слабо действует на стафилококки; не активен против синегнойной палочки и энтерококков. Обладает наиболее высокой, среди всех антибиотиков, природной активностью против атипичных микроорганизмов. В настоящее время значение доксициклина при урогенитальных инфекциях ограничено ввиду наличия более эффективных и безопасных антибиотиков. Доксициклин применяется при лечении негонококкового уретрита, при котором до настоящего времени рассматривается как препарат выбора.

Нефторированные хинолоны: налидиксовая кислота, типемидиевая кислота. Хинолоны проявляют исключительную активность в отношении грамотрицательных микроорганизмов и до появления фторированных хинолонов рассматривались как средства выбора при многих инфекциях мочевыводящих путей. В настоящее время их значение в медицинской практике ограничено и назначение этих препаратов оправдано только при легких инфекциях в амбулаторной практике (острый цистит, бессимптомная бактериурия). К недостаткам нефторированных хинолонов следует отнести невысокие тканевые концентрации (что важно при пиелонефрите), отсутствие активности против синегнойной палочки и грамположительных бактерий.

Фторхинолоны I поколения: ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, норфлоксацин. Проявляют высокую природную активность против Enterobacteriaceae, коагулазонегативных стафилококков и умеренную – против *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *C. trachomatis*, *U. urealyticum*. Среди ранних фторхинолонов наибольшую активность против грамотрицательных бактерий (включая *P. aeruginosa*) проявляет ципрофлоксацин, против атипичных микроорганизмов – офлоксацин. Уровень приобретенной резистентности внебольничных уропатогенов ко всем фторхинолонам невысокий и примерно одинаковый, а госпитальных штаммов грамотрицательных бактерий существенно варьирует в различных медицинских учреждениях. Фторхинолоны (за исключением норфлоксацина) характеризуются хорошим проникновением в ткани, причем концентрации там могут превышать сывороточные. Фторхинолоны – одни из немногих антибактериальных препаратов, которые проникают в ткань предстательной железы, достигая там концентраций, превышающих значения МПК для основных возбудителей простатита. По степени проникновения в ткань предстательной железы фторхинолоны I поколения можно расположить в следующем порядке: офлоксацин=ципрофлоксацин>норфлоксацин. Ограничением использования фторхинолонов является их повреждающее действие на растущий хрящ, в связи с чем эти препараты нельзя назначать беременным женщинам и детям до 16 лет. Фторхинолоны могут применяться при всех типах уроинфекций, однако их широкое назначение при легких инфекциях в амбулаторной практике (острый цистит, бессимптомная бактериурия) вряд ли рационально, так как может способствовать селекции устойчивых штаммов в популяции. Применение норфлоксацина более оправдано при цистите, чем при пиелонефрите, так как он хуже других препаратов проникает в ткани.

Фторхинолоны II поколения: левофлоксацин, моксифлоксацин. Эти препараты обладают сходной с ранними фторхинолонами активностью против грамотрицательных бактерий и более высокой активностью против грамположительных бактерий (из уропатогенов это главным образом энтерококки) и атипичных микроорганизмов. Место новых фторхинолонов при урологических инфекциях окончательно не определено. Теоретически они могут применяться при всех заболеваниях, включая бактериальный простатит и уретрит. Однако, назначение их, также, как и ранних фторхинолонов при легких инфекциях вряд ли следует широко рекомендовать. В то же время применение левофлоксацина и моксифлоксацина при пиелонефрите, госпитальных уроинфекциях, бактериальном простатите вполне обосновано.

Нитрофураны: нитрофурантоин, фурагин. Эти препараты обладают широким спектром действия в отношении большинства уропатогенов, исключая *P.*

aeruginosa. К достоинствам этих препаратов следует отнести невысокий уровень устойчивости внебольничных штаммов *E. coli*, хорошую клиническую эффективность при нетяжелых внебольничных уроинфекциях и невысокую стоимость. К недостаткам – низкие тканевые концентрации, что ограничивает их использование при пиелонефрите. Обращается внимание на эффективность комбинации производного нитрофурана-фурагина и магния карбоната основного в соотношении 1:1. Благодаря наличию магния карбоната препарат не разрушается в кислой среде желудка, что значительно повышает его всасывание из ЖКТ и увеличивает биодоступность по сравнению с фурагином в три раза. Это позволяет снизить концентрацию вводимого в организм препарата. Препарат производится компанией "Олайн-фарм" под торговой маркой "Фурамаг". В отличие от нитрофурантоина, фурамаг не изменяет pH мочи, что свидетельствует об отсутствии его влияния на процессы реабсорбции. В связи с отсутствием влияния на pH мочи, не создаются условия для формирования резистентности микрофлоры к препарату. Фурамаг имеет широкий спектр противомикробного действия, включающий в себя грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы. Он эффективен по отношению к таким наиболее частым возбудителям воспалительных процессов органов урогенитальной системы, как *E. coli*, *P. aeruginosa*, представители родов *Proteus*, *Morganella*, *Staphylococcus*. Под влиянием препарата снижается выделение токсинов микроорганизмами, поэтому улучшение общего состояния больного происходит быстрее, еще до выраженного подавления микрофлоры.

Антибактериальные препараты других групп. Хлорамфеникол. Активен в отношении всех возбудителей уроинфекций, кроме *P. aeruginosa*. Однако препарат высокотоксичен, может вызывать апластическую анемию, что ограничивает его использование в настоящее время ввиду наличия большого количества более безопасных средств. Применение хлорамфеникола при уроинфекциях возможно только в качестве средства глубокого резерва.

Ко-тримоксазол. Проявляет активность против Enterobacteriaceae и стафилококков; *P. aeruginosa* и *E. faecalis* устойчивы. В последние годы отмечен рост устойчивости внебольничных и госпитальных штаммов *E. coli* и других энтеробактерий к ко-тримоксазолу. Кроме того, препарат может вызвать серьезные, иногда жизнеопасные побочные эффекты. Указанные свойства лимитируют широкое применение ко-тримоксазола при уроинфекциях, особенно в педиатрической практике, хотя препарат до сих пор входит в программы лечения острого цистита и внебольничного пиелонефрита. Нитроксалин. Значение этого препарата при уроинфекциях ограничено узким спектром антимикробной активности и отсутствием достоверной информации об его

клинической эффективности. В настоящее время применение нитроксилина при уроинфекциях следует признать нерациональным ввиду наличия большого количества антибиотиков с доказанной эффективностью. В крайнем случае, его назначение возможно только при остром цистите.

Фосфомицин. Характеризуется высокой активностью против *E. coli* и других энтеробактерий. Хорошо себя зарекомендовал в клинической практике при лечении острого цистита ввиду высокой надежности и удобства лечения (3 г однократно внутрь).

Ванкомицин, линезолид, рифампицин, фузидиевая кислота. Эти антибиотики проявляют исключительную активность только против грамположительных бактерий, поэтому их применение при уроинфекциях ограничено только документированными случаями инфекций, вызванных устойчивыми микроорганизмами, прежде всего оксациллинрезистентными стафилококками или ампициллинрезистентными энтерококками. Наиболее изученным препаратом является ванкомицин, однако препарат обладает потенциальной нефротоксичностью, в связи с чем профилактические мероприятия являются обязательными (коррекция гиповолемии и сердечной недостаточности, контроль диуреза и сывороточного креатинина, расчет дозирования с учетом клиренса креатинина). Контролируемых исследований рифампицина и фузидина при инфекциях, вызванных метициллинрезистентными стафилококками нет, однако клинический опыт [14] свидетельствует об их достаточной надежности, правда, необходима обязательная комбинация с ципрофлоксацином. Перспективным препаратом является линезолид, выпускающийся в пероральной лекарственной форме, что делает лечение более удобным.

Данные [14] о фармакодинамике и фармакокинетики антибактериальных препаратов позволяют определить их место в лечении урологических инфекций (таблица 2).

Таким образом, на основании фармакодинамики и фармакокинетики антибактериальных средств, при различных урологических инфекциях рекомендуется применение нижеследующих антибактериальных препаратов.

Цистит, бессимптомная бактериурия: нитрофуран; фосфомицин трометамол; ко-тримоксазол; нефторированные хинолоны (налиндиксовая кислота, пипемидиевая кислота); фторхинолоны I–II поколения (левофлоксацин, ломефлоксацин, моксифлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин); пероральные цефалоспорины III поколения (цефиксим, цефтибутен).

Внебольничный пиелонефрит (острый или обострение хронического): -пероральные цефалоспорины III поколения (цефиксим, цефтибутен); фторхинолоны I–II поколения (кроме норфлоксацина); амоксициллин/клавуланат; пероральные цефалоспорины II поколения (цефуроксим аксетил, цефаклор).

Госпитальные инфекции мочевыводящих путей (вне ОРИТ): тикарциллин/клавуланат; цефалоспорины III поколения – парентеральные и пероральные (цефотаксим, цефтриаксон, цефиксим, цефтибутен); фторхинолоны I–II поколения (левофлоксацин, ломефлоксацин, моксифлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин); нитрофураны.

Госпитальные инфекции мочевыводящих путей в ОРИТ: антипсевдомонадные пиперациллин/тазобактам; цефалоспорины III–IV поколения (цефтазидим, цефепим); карбапенемы (имипенем, меропенем); амикацин; ципрофлоксацин, моксифлоксацин.

Бактериальный простатит: фторхинолоны I–II поколения (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин, моксифлоксацин); ко-тримоксазол.

Негонококковый уретрит: доксициклин; макролиды (азитромицин, кларитромицин и другие).

Особые клинические ситуации (мультирезистентные грамположительные возбудители): метициллинрезистентный *S. saprophyticus* – ванкомицин, линезолид, рифампицин, фузидиевая кислота; *E. faecalis*, устойчивый к ампициллину – ванкомицин, линезолид, возможно – моксифлоксацин.

Представляется целесообразным более подробно остановиться на тактике антибиотикотерапии и режиме дозирования при наиболее распространенных уроинфекциях (остром цистите и остром пиелонефрите).

Выбор антибиотиков в подавляющем большинстве случаев проводится эмпирически на основе данных о преобладающих возбудителях (преимущественно *E. coli*), их резистентности в регионе и тяжести состояния пациента, а также с учетом особенностей антибактериального спектра препаратов, их фармакокинетики и безопасности. При выборе антибиотиков для лечения НИМП важно соизмерять возможный риск развития нежелательных реакций и тяжесть состояния пациента. Так как НИМП склонны к самоизлечению, применение препаратов, которые могут вызывать тяжелые нежелательные реакции, нельзя считать оправданным. Например, нельзя использовать аминогликозиды у пациентов с нетяжелым клиническим течением НИМП в силу нефротоксичности этих препаратов.

Таблица 2. Место различных антибактериальных препаратов при урологических инфекциях (по Яковлев С.В., Деревянко И.И.)

| Антибактериальные препараты | Урогенитальные инфекции | | | | | |
|-----------------------------|-------------------------|------------------------|---------------------------|-----------------------|-------------------------|------------------------|
| | о.дистит, ББ | Пиелонефрит (амбулат.) | госпитальные инфекции МВП | инфекции и МВП в ОРИТ | Бактериальный простатит | негонококковый уретрит |
| Аминопенициллины | +/- | | | | | |
| Амоксициллин/клавуланат | +/- | +/- | | | | |
| Тикарциллин/клавуланат | | | + | | | |
| Пиперациллин/тазобактам | | | | + | | |
| Цефалексин, цефадроксил | +/- | | | | | |
| Цефуроксим аксетил | +/- | +/- | | | | |
| Цефотаксим, цефтриаксон | | | + | | | |
| Цефтазидим | | | | + | | |
| Цефиксим, цефтибутен | + | + | + | | | |
| Цефепим | | | +/- | + | | |
| Имипенем, меропенем | | | +/- | + | | |
| Гентамицин | | | +/- | | | |
| Тобрамицин | | | | +/- | | |
| Амикацин, нетилмицин | | | | + | | |
| Макролиды | | | | | | + |
| Доксициклин | | | | | +/- | + |
| Хлорамфеникол | | +/- | +/- | | | |
| Фосфомицина трометамол | + | | | | | |
| Ко-тримоксазол | +/- | +/- | | | +/- | |
| Нефторированные хинолоны | + | | | | | |
| Ципрофлоксацин | +/- | + | +/- | + | + | |
| Офлоксацин | + | + | + | | + | + |
| Ломефлоксацин | + | + | + | | + | |
| Норфлоксацин | + | | +/- | | | |
| Левифлоксацин | + | + | + | | + | + |
| Моксифлоксацин | + | + | + | + | + | +/- |
| Нитрофураны | + | | | | | |
| Нитроксолин | +/- | | | | | |

примечание: ББ – бессимптомная бактериурия; МВП – мочевыводящих путей;
 “+” – препарат рекомендуется как средство выбора;
 “+/-” – препарат может применяться в качестве альтернативного средства.

Таблица 3. Режимы антибактериальной терапии неосложненных инфекций мочевыводящих путей

| Заболевание | Типичные возбудители | Особенности пациентов | Рекомендуемая эмпирическая терапия ¹ |
|---|---|--|--|
| Острый неосложненный цистит у женщин | <i>E. coli</i> <i>S.saprophyticus</i> | Нет | Перорально в течение 3 дней: фторхинолон (норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, цiproфлоксацин и др.), амоксициллин/клавуланат, фосфомицин трометамол ³ |
| | | Диабет Сохранение симптомов >7 дней Рецидив ИМП Использование диафрагм Возраст >65 лет | Перорально в течение 7 дней: фторхинолон (норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, цiproфлоксацин), амоксициллин/клавуланат, фосфомицин трометамол ³ |
| | | Беременность ² | Перорально в течение 7 дней: пероральный цефалоспориин, амоксициллин, нитрофурантоин, ко-тримоксазол |
| Острый неосложненный пиелонефрит у женщин | <i>E. coli</i> , реже другие энтеробактерии | Легкое или среднетяжелое течение без выраженных симптомов интоксикации, амбулаторные пациенты | Перорально в течение 10-14 дней: фторхинолон (норфлоксацин, цiproфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин) |
| | | Тяжелое течение, необходимость госпитализации | Парентерально до исчезновения лихорадки: цефалоспориин II-IV, парентеральный фторхинолон ⁴ или ампициллин ± гентамицин, затем перорально в течение 14 дней – фторхинолон |
| | | Беременность – рекомендуется госпитализация | Парентерально до исчезновения лихорадки: цефалоспориин II-III, ампициллин ± гентамицин, азтреонам, затем перорально в течение 14 дней – амоксициллин, цефалоспориин или ко-тримоксазол |

¹ Антибиотики назначаются до микробиологической идентификации возбудителя, возможна коррекция антибиотикотерапии после идентификации возбудителя. ² Фторхинолоны нельзя назначать. Ко-тримоксазол нельзя назначать в III триместре. Гентамицин можно использовать с осторожностью – возможно поражение VIII пары черепных нервов (*n.vestibulocochlearis*) плода. ³ Принимается однократно.

⁴ Цiproфлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин

Выбор антибиотиков для лечения НИМП у беременных. Выбор антибиотиков у беременных зависит не только от активности препаратов, но и от их безопасности. Этим требованиям соответствуют аминопенициллины, фосфомицин трометамол и цефалоспорины, которые могут с высокой степенью безопасности назначаться в течение всего срока беременности. При отсутствии альтернативы у беременных возможно назначение ко-тримоксазола и нитрофурантоина.

Пути введения антибиотиков. При НИМП предпочтительным является пероральный путь введения. Необходимо учитывать фармакокинетику антибиотика и использовать препараты, позволяющие обеспечить высокие (выше МПК возбудителя) концентрации в моче при приеме 1-2 раза в сутки. Антибиотики с длительным периодом полувыведения могут назначаться 1-2 раза в сутки, тем самым повышая комплаенс. Парентеральное введение антибиотиков используется при тяжелом течении острого пиелонефрита, невозможности приема препаратов внутрь.

Таблица 4. Дозы антибактериальных препаратов для лечения инфекций мочевыводящих путей у взрослых

| Антибиотик | Доза | | |
|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|--|
| | терапевтическая | | профилактическая, 1 раз в день внутрь |
| | внутри | парентерально | |
| Амоксициллин | 0,25-0,5 г 3 раза в день | - | - |
| Ампициллин | 0,25-0,5 г 4 раза в день | 0,5-1,0 г 4 раза в день | - |
| Амоксициллин/ клавуланат | 0,375-0,625 г 3 раза в день | 1,2 г 3 раза в день | - |
| Ампициллин/ сульбактам | - | 1,5-3,0 г 4 раза в день | - |
| Цефалексин | 0,5 г 4 раза в день | - | 0,125 г |
| Цефаклор | 0,25-0,5 г 3 раза в день | - | 0,250 г |
| Цефуроксим натрия | - | 0,75-1,5 г 3 раза в день | - |
| Цефуроксим аксетил | 0,25-0,5 г 2 раза в день | - | - |
| Цефиксим | 0,2-0,4 г 1-2 раза в день | - | - |
| Цефтибутен | 0,4 г 1 раз в день | - | - |
| Цефоперазон | - | 2 г в 2-3 раза в день | - |
| Цефтриаксон | - | 1-2 г 1 раз в день | - |
| Цефепим | - | 1-2 г 2 раза в день | - |
| Гентамицин | - | 3-5 мг/кг в день за 1 введение | - |
| Тобрамицин | - | 5 мг/кг в день за 1 введение | - |
| Имипенем | - | 0,5 г 3-4 раза в день | - |
| Меропенем | - | 0,5 г 3-4 раза в день | - |
| Норфлоксацин | 0,4 г 2 раза в день | - | 0,2 г |
| Офлоксацин | 0,2-0,4 г 2 раза в день | 0,2-0,4 г 2 раза в день | 0,1 г |
| Пефлоксацин | 0,4 г 2 раза в день | 0,4 г 2 раза в день | 0,2 г |
| Ципрофлоксацин | 0,25-0,5 г 2 раза в день | 0,2-0,4 г 2 раза в день | 0,1 г |
| Ко-тримоксазол | 0,96 г 2 раза в день | 0,96 г 2-3 раза в день | 0,24 г |
| Нитрофурантоин | 0,1 г 4 раза в день | - | 0,05 г |
| Фосфомицин тромаметамол | 3,0 г однократно | - | - |

Длительность терапии при наиболее распространенных инфекциях. Острый цистит (ОЦ). Основным критерий выбора продолжительности антибиотикотерапии наличие или отсутствие факторов риска развития рецидива. При отсутствии факторов риска - 3-5-дневный курс в зависимости от препарата, а при их выявлении

рационально использовать 7-дневный курс терапии. Противопоказания к проведению терапии острого цистита короткими (3-5 дней) курсами являются: беременность; возраст > 65 лет; ИМП у мужчин; длительность сохранения симптомов >7 дней; рецидив инфекции; использование диафрагм и спермицидов; сахарный диабет.

Проведение коротких курсов (3-5 дней) антибиотикотерапии у пациентов с ОЦ достаточно эффективно. С удлинением курса антибиотикотерапии существенно ее эффективность не повышается, но может повыситься риск развития нежелательных реакций. В течение первых 2-3 дней терапии может не отмечаться купирования симптомов. В связи с этим необходимо объяснять пациентам особенности течения острого цистита. Лечение одной дозой препарата менее эффективно, чем коротким курсом, и может назначаться пациентам без факторов риска. В этом случае необходимо использовать антибиотики с достаточно длительным периодом полувыведения, например фторхинолоны.

Острый пиелонефрит (ОП). Добиться эрадикации возбудителя при поражении паренхимы почек сложнее, чем при поверхностном поражении слизистой оболочки. Поэтому при ОП антибиотики назначаются более длительно, чем при ОЦ. При легком и среднетяжелом течении ОП без выраженных симптомов интоксикации антибиотики назначаются перорально в течение 10-14 дней. При неэффективности 14-дневного курса используют более длительное назначение антибиотиков - в течение 4-6 недель (таблица 3).

В таблицах 3,4,5 приводятся данные о режимах антибактериальной терапии, рекомендуемых дозах, ошибках антибактериальной терапии [4].

При тяжелом течении ОП, наличии выраженных симптомов интоксикации необходимо внутривенное введение антибиотиков до исчезновения лихорадки. Затем возможен переход на пероральный прием антибиотика в течение 10-14 дней. При развитии рецидивов применяют профилактическое лечение в течение 6-12 мес.

Показания к госпитализации. Пациенты с ОЦ и легким/среднетяжелым клиническим течением ОП обычно лечатся в амбулаторных условиях и не требуют госпитализации. При тяжелом течении ОП, наличии выраженных симптомов интоксикации необходима госпитализация пациента.

Профилактическое использование антибиотиков при рецидивирующих НИМП. Пациентам с часто рецидивирующими НИМП (более 2-х обострений в течение 6 месяцев или более 3-х обострений в течение года) необходимо проводить профилактическую терапию.

Таблица 5. Типичные ошибки при выборе антибиотиков для лечения неосложненных инфекций мочевыводящих путей

| Назначение | Комментарий |
|--|---|
| Выбор препарата | |
| Цефалоспорины I поколения | Недостаточно высокая активность против основных возбудителей НИМП |
| Сульфаниламиды | Риск развития тяжелых нежелательных реакций (синдромы Стивенса-Джонсона, Лайелла, анафилактические реакции) |
| Ампициллин Амоксициллин | Достаточно высокий уровень резистентности уропатогенов |
| Применение фторхинолонов у беременных | Противопоказаны (риск поражения соединительной ткани у плода) |
| Путь введения препарата | |
| Гентамицин внутримышечно при ОЦ или нетяжелом течении ОП | При ОЦ или нетяжелом течении НИМП достаточно назначения пероральных антибиотиков, например фторхинолонов |
| Парентеральное введение антибиотиков в амбулаторных условиях | Современные пероральные антибиотики, например фторхинолоны, не уступают по эффективности парентеральным препаратам |
| Длительность терапии | |
| Длительные курсы антибиотиков при ОЦ | При отсутствии факторов риска достаточно 3-дневных, а при их наличии – 7-дневных курсов терапии. Увеличение продолжительности терапии существенно не влияет на эффективность лечения, но увеличивает риск нежелательных реакций |
| Применение антибиотиков для лечения ОЦ в течение 1-3 дней при наличии факторов риска | При наличии факторов риска лечение должно проводиться минимум 7 дней |

Для этого используют продолжительный профилактический прием низких доз фторхинолонов, нитрофурантоина, ко-тримоксазола или у подростков, беременных и кормящих орального цефалоспориона, например цефалексина. У пациентов с рецидивами НИМП, связанными с половыми актами, рекомендуется однократный прием препарата после полового акта. При таком режиме профилактики снижаются доза препарата и число нежелательных реакций, риск селекции резистентных штаммов. При редких рецидивах НИМП и отсутствии возможности обратиться за врачебной помощью можно рекомендовать самостоятельный прием антибиотика при появлении симптомов НИМП. При этом для подтверждения элиминации возбудителя, желательно бактериологическое исследование мочи через 1-2 нед. после приема препарата.

У женщин в постменопаузальный период антибиотиками играют меньшую роль, чем у молодых. Периуретральное и интравагинальное применение гормональных кремов, содержащих эстрогены (0,5 мг/г), на ночь в течение 2 недель с последующим применением 2 раза в неделю в течение нескольких месяцев, значительно снижает частоту обострений ИМП и должно быть рекомендовано до начала профилактического применения антибактериальных препаратов.

В таблице 4 приводятся сведения об используемых дозах антибактериальных препаратов.

При проведении антибактериальной терапии ИМП врачи нередко допускают ошибки при выборе препарата, пути и кратности его введения, длительности терапии (таблица 5). В определенной мере избежать таких ошибок позволяют стандартизация лечения, использование алгоритмов диагностики и терапии.

Таким образом, при урологических инфекциях может быть использован большой арсенал антибактериальных препаратов, обладающих различиями в механизме антимикробной активности, спектре, фармакокинетики. Дифференцированное назначение антибактериальных средств должно осуществляться с учетом антибактериального спектра препаратов, их фармакокинетики, безопасности, характера возбудителей, их резистентности, локализации инфекции, тяжести течения, состояния пациента, функционирования его элиминирующих органов, возраста, пребывания больного на амбулаторном, стационарном лечении, на стационарном лечении в реанимационном отделении, учет всех перечисленных факторов может обеспечить рациональную антибактериальную терапию уроинфекций. Предполагается, что приведенные в обзоре данные литературы могут быть использованы врачами урологами в качестве справочного пособия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородова Н. В., Богданов М. Б., Черненькая Т. В. *Алгоритмы антибиотикотерапии: руководство для врачей*. М.: 1999.
2. Деревянко И. И., Котлярова Г. А., Кондратьева Е. М. и др. Этиологическая структура возбудителей воспалительных неспецифических урологических заболеваний и динамика их резистентности к широко применяемым антибиотикам. *Урология и нефрология* 1997; 3: 13-18.
3. Лопаткин Н.А., Деревянко И.И. Неосложненные и осложненные инфекции мочеполовых путей. Принципы антибактериальной терапии. *РМЖ* 1997; 24: 1579-89.
4. Лопаткин Л.С., Деревянко И.И., Страчунский Л.С. и др. Антибактериальная терапия неосложненного острого цистита и пиелонефрита у взрослых (пособие для врачей). *КМАХ* 2000; 2; N1: 69-76.
5. Лоран О.Б. Эпидемиологические аспекты инфекций мочевыводящих путей. Материалы симпозиума "Инфекции мочевыводящих путей у амбулаторных больных". М.: 1999: 5-9.
6. Набер К. Оптимальная терапия инфекций мочевыводящих путей. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 1999; 1(1): 23-30.
7. Перепанова Т.С. Основные принципы антибактериальной терапии и профилактики госпитальной инфекции: метод. указания. М.: 2005.
8. Руководство по урологии. Под ред. Лопаткина Н.А. М.: Медицина; 1998; 3: 479-484.
9. Страчунский Л.С. Норфлоксацин в лечении инфекций мочевыводящих путей. Материалы симпозиума "Инфекции мочевыводящих путей у амбулаторных больных". М.: 1999: 29-32.
10. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия: руководство для врачей. М.: Боргес; 2002: 436.
11. Страчунский Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. М.: Боргес; 2002.
12. Яковлев С.В. Критический анализ антибактериальных препаратов для лечения урологических инфекций в амбулаторных условиях. *Справочник поликлинического врача*. 2003; 3 (2): 1-6.
13. Яковлев В. П., Яковлев С. В. Рациональная антимикробная фармакотерапия: руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра; 2003.
14. Яковлев С.В. Деревянко И. И. Какие антибиотики действительно нужны для лечения урогенитальных инфекций? *Consilium medicum* 2004; 6 (1): 1-10.
15. Bacheller C.D., Bernstein J.M. Urinary tract infections. *Med Clin North Am* 1997; 81: 719-29.
16. Hooton T.M., Stamm W.E. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 551-81.
17. Kunin K.M. Urinary tract infections: Detection, prevention, and management. 5nd ed. 1997: 139.

18. Naber K.G. Optimal management of uncomplicated and complicated urinary tract infections. *Adv Clin Exp Med* 1998; 7: 41-6.

19. Naber K.G., Bergman B., Bishop M.C., Bjerklund Johansen T.E., Botto H., Lobel B., Jimenez Cruz F., Selvaggi F. P. Guidelines on Urinary and Male Genital Tract Infections *European Association of Urology*; 2000-2003.

SUMMARY

ANTIBACTERIAL THERAPY OF UROLOGICAL INFECTIONS

Antelava N., Pirtskhalaishvili N., Antelava A.

Tbilisi State Medical University, Department of Pharmacology

The present review suggests preferable approaches to the problem of rational antibacterial therapy of urological infections.

The following questions are discussed: etiology of urological infections, bacteria resistance to antibiotics, objectives of antibacterial therapy: selection, dosage, route of

administration of antibacterial drugs, duration of usage. The paper contains pharmacological characteristic of major antibiotic groups that used for treatment of urological infections. These report is designed for family doctors, urologists, clinical pharmacologists.

Key words: urological infections; etiology; antibacterial therapy.

РЕЗЮМЕ

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ УРОИНФЕКЦИЙ

Антелава Н.А., Пирцхалайшвили Н.Н., Антелава А.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент фармакологии

В обзоре рассматриваются вопросы рационального применения антибактериальных препаратов при уроинфекциях.

Цель обзора - ознакомление широкого круга врачей - терапевтов, урологов, гинекологов, врачей семейной медицины, клинических фармакологов с современными стандартами и рекомендациями по оптимальной антибиотикотерапии уроинфекций.

В обзоре освещены вопросы этиологии неосложненных инфекций мочевыводящих путей, антибиотикорезистентности возбудителей инфекций. Приведена фармакологическая характеристика антибактериальных препаратов, используемых в терапии уроинфекций. Рассмотрена тактика антибактериальной терапии - выбор препарата, дозы, пути введения, длительность применения.

Рецензент: д.м.н., проф. Н.В. Гонгадзе

WHO IS WHO

ZURAB KEVANISHVILI

Zurab Kevanishvili was born in Tbilisi, Georgia, on March 15, 1941. In 1958 graduated from the sec-ondary school with a gold medal. In 1965 graduated from the Tbilisi Medical Institute with a first-class honors degree. In 1965-1968 passed postgraduate course at the Institute of Physiology of the Georgian Academy of Sciences. Since 1969 up to date works at the Center of Audiology and Hearing Rehabilitation of the Ministry of Labor, Health, and Welfare of Georgia as a scientific researcher, head of electrophysiological department (1975), di-rector (1989). Simultaneously worked at the Chair of Otorhi-nolaryngology in the Tbilisi Medical Academy (now the Tbilisi State Medical University) as a docent (1979) and professor (1983) as well as at the Course of Otorhi-nolaryngology in the Iv. Javakhishvili Tbilisi State University as a professor (1996). The first dissertation submitted in 1969, the doctoral thesis in 1982. In 1985 acquired the pro-fessor's title. He is the author/coauthor of two mono-graphs, one booklet, and 288 papers. More than a half of papers has published in international issues, including: *Nature, Electroenceph Clin Neuro-physiol, Acta Otolaryngol (Stockh), Scand Audiol, Physiol Behav, Min Otol, British J Audiol, HNO, Arch Oto-Rhino-Laryngol, HNO-Praxis, ORL, Epilepsia, Audiol Akustik, Seizure, Otolaryngol Pol, Audiology, J Georg Med, Europ J Neurol, Laryngo-Rhino-Otol, Amer J Otol, Acta Scand Neurol, Georg J Neurosci, Iranian Audiol, Ear Hearing, Hear Res*. Tenths of publications are accomplished in collaboration with German colleagues. For a long time Z. Kevanishvili regularly worked in the field of audiological science in different audi-ological centers of Germany, particularly in Magdeburg, Erlan-gen, Berlin, Erfurt, Munich, Dresden. He participated in many scien-tific events. Some international symposia were organ-ized and/or coordinated by him. In 1986 he has been rewarded by the *Badge of Honor*, in 2001 by the *Order of Dignity*. In 1987 he acquired the award of the Georgian Academy of Sciences for the mono-graph *Human Auditory Evoked Potentials*, while in 1993 the award of the *Inter-national Science Founda-tion (George Soros Fund)* for publica-tions in in-ternational issues. He is the corresponding member of the *Physical-Medical Society of Er-langen*, Ger-many (1988), the member of the *Collegium Oto-Rhino-Laryngologicum Amicitiae Sacrum* (1994), the mem-ber of the management council of the Georgian branch of the *International Brain Re-search Or-ganiza-tion, IBRO* (1996), the correspond-ing member of the *German Society of Otorhi-nolaryngology, Head and Neck Surgery* (1998), the expert of the Ministry of Labor, Health, and Wel-fare of Georgia in the field of otorhi-nolaryngology (2004). He was

and is the member of dissertation councils at the Tbilisi State Medical Academy and the Institute of Physiology of the Georgian Academy of Sciences. He was a supervisor or a consultant of more than ten doctoral theses. Some of them have been defended by the German applicants in Germany. Marital status: married, two children.

KARAMAN PAGAVA

Born in Tbilisi, Georgia on May 6, 1948
Nationality: Georgian
Married, two children

Education, Scientific Degrees & Titles

Matura - 1965, Tbilisi Secondary School # 77
MD - 1971, Tbilisi State Medical Institute, Faculty of General Medicine
Internship in Pediatrics - 1971-1972, Tbilisi #1 Hospital
Candidate of Medical Sciences (Ph.D.) - 1975, Tbilisi State Medical Institute
Docent - 1984, Highest Attestation Commission of the USSR
Doctor of Medical Sciences (Habilitation) -1990, Moscow Institute of Pediatrics, Academy of Medical Sciences of the USSR
Professor - 1992, State Committee of Education of the USSR

- Acupuncture - 1978, Moscow Central Institute of Medical Postdiplomic Education
- Laser Therapy -1980, Moscow Central Institute of Reflex therapy (Acupuncture)
- Pediatrics (for teachers of high medical schools) - 1987, Moscow # 2 Medical Institute
- Pulmonology - 1994, Natters Hospital, Innsbruck, Tyrol, Austria
- Management of ARI & DD - 1995, WHO's special courses in Tbilisi
- Pediatrics - 1996, University of Saarland, Homburg/Saar, Germany
- IMCI (Integrated Management of Childhood Illness) – 2001, Special courses in Tbilisi under the umbrella of UNICEF and WHO

Occupation

- *Children hospitals and outpatient clinics in Rustavi, Gardabani and Tbilisi, Georgia*
1971-1973 – Pediatrician

· **Tbilisi State Medical University**

1974-1996 - Consequently senior laboratory assistant, assistant-Professor, associate Professor, Professor

1996-2006 - Head of the Chair of Pediatrics & Adolescent Medicine

Since 2006 - Full Professor, Child & Adolescent Medicine

· **Ministry of Labor, Health & Social Affairs of Georgia**
1999-2004 - Chief Pediatrician

· **Institute of Medical Biotechnology, National Academy of Sciences of Georgia.**

Since 1999 – Leading researcher

Scientific guidance of 15 PhD students.

Social Activity

Georgian Pediatric Association (Vice-President)

Georgian Association on Adolescent Health (President)

Georgian Association of German Alumni (Member of Board)

Society for Science popularization “Zodna”

Health Education (lectures, papers, booklets, broadcasting, TV)

Publications

About 250 publications, including two monographs, two manuals, 6 clinical guidelines

Up to 20 papers and two booklets concerning health education and youth problems

Author and compiler of the web site http://www.acnet.ge/geo_pediatrics/

Scientific Boards

Member of editorial boards of scientific journals “Georgian Medical News”, “Georgian Pediatrician”, “Modern Pediatrics” (Ukraine), “The Italian Journal for Adolescent Medicine”

International Meetings

Participation in about 30 meetings, incl. IPA XXII Congress (Amsterdam, 1998), WHO Meetings on Pediatrics (Tashkent, 1999; Geneva, 1999), APEE 30th Congress (London, 2000), II Global Forum on the Children Environmental Health (Washington, 2001), IAAH XII European Meeting (Athens, 2006), EUPHA conference (Montreux, 2006) – [mostly as a speaker, chairperson, coordinator or commentator].

Organization of the Conference “Soft Lasers in Pediatrics” (with international participation) – Kobuleti, Georgia – 1991 (President), ESPGHAN Summer School in Georgia – Tbilisi, 2005 (local organizer), Georgian-German conference on Collaboration in Medical Sciences – Tbilisi, 2006 (Chairman of the organizational Committee).

International Cooperation

· **PRINTO** (Pediatric Rheumatology International Trials Organization) - National Coordinator

· **EuTEACH** (European Training in Effective Adolescent Care and Health) - Member of team

Awards & Honors

· 1965 - Golden Medal, Ministry of Education of Georgia, for high academic achievements

· 1971 – Diploma with excellence (for high academic achievements), Tbilisi State Medical Institute

· 1981 - Honor Diploma, Tbilisi State Medical Institute

· 1998 - Certificate of The Best Lecturer, Tbilisi State Medical University

· 1998 - Order of Honor (of Georgia)

· 2000 – Award from the European Association on the Pediatric Education for the best presentation of the year

· 2003 – Iliya Chavchavadze prize and medal from the Society for Science popularization “Zodna” (for the achievements in the field of Health Education)

Hobby: Genealogy

* * *