



RĪGAS STRADIŅA  
UNIVERSITĀTE

Diāna Raumane

CENTRĀLĀS DZIRDES TRAUCĒJUMU  
PSIHOAKUSTISKIE UN  
ELEKTROFIZIOLOĢISKIE ASPEKTI

Promocijas darba kopsavilkums  
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte — otorinolaringoloģija

Rīga, 2014

Promocijas darbs izstrādāts Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Otorinolaringoloģijas klīnikā. Pētījums apstiprināts ar Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas lēmumu 2010. gada 10. jūnijā.

**Darba zinātniskās vadītājas:**

*Dr. med.* asociētā profesore **Ligija Ķīse**,  
Rīgas Stradiņa universitāte (Latvija)

*Dr. med.* profesore **Ināra Logina**,  
Rīgas Stradiņa universitāte (Latvija)

**Oficiālie recenzenti:**

*Dr. habil. med.* profesors **Jānis Vētra**,  
Rīgas Stradiņa universitāte (Latvija)

*Dr. habil. biol.* profesors **Juris Imants Aivars**,  
Latvijas Universitāte

*Dr. med., Dr. h. c.* profesors **Martins Ptoks**,  
Hanoveras Universitāte (Vācija)

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2014. gada 16. decembrī plkst.13.00 Rīgas Stradiņa universitātes Medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē Rīgā, Dzirciema ielā 16, Hipokrāta auditorijā.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU mājas lapā:  
[www.rsu.lv](http://www.rsu.lv)

Promocijas padomes sekretāre:

*Dr. habil. med.* asociētā profesore **Valērija Groma**

# SATURS

Darbā lietotie saīsinājumi .....	5
<b>1. IEVADS</b> .....	6
1.1. Zinātniskā darba aktualitāte un novitāte .....	6
1.1.1. Centrālā dzirde un tās diagnostikas metodes .....	6
1.1.2. Centrālā dzirdes un neiroplasticitāte .....	9
1.2. Ētiskie aspekti .....	10
1.3. Aizstāvēšanai izvirzītās hipotēzes .....	10
1.4. Darba mērķis .....	10
1.5. Darba uzdevumi .....	11
1.6. Promocijas darba struktūra .....	11
<b>2. MATERIĀLI UN METODES</b> .....	12
2.1. Materiāli .....	12
2.1.1. Pētījuma populācija .....	12
2.1.2. Iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji pētījuma grupā .....	13
2.1.3. Pētījuma grupas pacientu anketas raksturojums .....	14
2.1.4. Aparatūra runas audiometrijai .....	14
2.1.5. Dzirdes izraisīto garozas potenciālu mērījumu aparātūra un stimuli .....	14
2.2. Metodes .....	15
2.2.1. Runas uztveres sliekšņa testu izveide .....	15
2.2.2. Dihotiskās runas testu izveide .....	17
2.2.3. Runas uztveres sliekšņa noteikšanas procedūra ar izveidotajiem teikumu testiem .....	18
2.2.4. Dihotiskās uztveres noteikšanas procedūra ar izveidotajiem testiem .....	19
2.2.5. Dzirdes izraisīto garozas potenciālu mērījumu procedūra ...	20
2.2.6. Dzirdes izraisīto garozas potenciālu līkņu analīze .....	20
2.2.7. Medikamentozā terapija .....	20
2.2.8. Datu statistiskās analīzes metodes .....	20
<b>3. REZULTĀTI</b> .....	22
3.1. Izveidotie testi runas audiometrijai .....	22
3.2. Runas audiometrijas rezultāti .....	22
3.2.1. Runas uztveres sliekšnis .....	22
3.2.2. Dihotiskās runas uztveres pārbaudes rezultāti .....	22
3.3. Elektrofizioloģisko izmeklējumu rezultāti .....	24
3.3.1. CAEP komponentu amplitūdas latences .....	24
3.3.2. CAEP komponentu robežvērtības .....	27

3.3.3. CAEP latenču korelācijas ar runas audiometrijas testu rezultātiem .....	28
3.4. Runas audiometrijas rezultāti pēc medikamentozās terapijas.....	30
3.5. CAEP mērījumu rezultāti pēc medikamentozās terapijas.....	31
<b>4. DISKUSIJA .....</b>	<b>32</b>
4.1. Runas audiometrija .....	32
4.1.1. Runas uztveres sliekšnis .....	32
4.1.2. Dihotiskās runas uztveres raksturojums .....	33
4.2. Dzirdes izraisītie garozas potenciāli .....	34
4.2.1. Skaņas stimulu īpašību ietekme uz CAEP rādītājiem.....	34
4.2.2. CAEP komponenta P3 raksturojums .....	36
4.2.3. CAEP komponentu robežvērtības.....	38
4.3. Runas uztveres un CAEP latenču korelācijas .....	39
4.4. Medikamentozā terapijas ietekme uz runas audiometrijas un CAEP rezultātiem .....	40
<b>SECINĀJUMI .....</b>	<b>42</b>
<b>PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS.....</b>	<b>42</b>
<b>PUBLIKĀCIJU UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU.....</b>	<b>43</b>
<b>IZMANTOTĀS LITERATŪRAS SARAKSTS .....</b>	<b>45</b>

## Darbā lietotie saīsinājumi

<b>AAA</b>	— Amerikas Audioloģijas akadēmija, <i>American Academy of Audiology</i>
<b>ABR</b>	— Dzirdes izraisītie smadzeņu stumbra potenciāli, <i>Auditory brainstem response</i>
<b>ANSI</b>	— Amerikas Nacionālais Standartu institūts, <i>American National Standard Institute</i>
<b>ANOVA</b>	— dispersiju analīze, <i>analysis of variance</i>
<b>ASHA</b>	— Amerikas Runas un dzirdes asociācija, <i>American Speech Hearing Association</i>
<b>A1</b>	— primārā dzirdes garoza, <i>Primary auditory cortex</i>
<b>CAEP</b>	— dzirdes izraisītie garozas potenciāli, <i>Cortical auditory evoked potentials</i>
<b>CAPD</b>	— centrālās dzirdes funkcijas traucējumi, <i>Central auditory processing disorder</i>
<b>CF</b>	— raksturīgā frekvence, <i>Characteristic frequency</i>
<b>COS</b>	— <i>Complex olivarii superioris</i>
<b>DC</b>	— dihotisko ciparu vārdu tests
<b>DD</b>	— dihotisko vārdu tests
<b>GABA</b>	— gamma aminosviestskābe, <i>Gamma amino butyric acid</i>
<b>GAD</b>	— glutamātskābes dekarboksilāze, <i>Glutamic acid decarboxylase</i>
<b>EEG</b>	— elektroencefalogrāfija, <i>Electroencephalography</i>
<b>ERP</b>	— ar kairinājumu saistītā atbilde, <i>Event-related response</i>
<b>fMR</b>	— funkcionālā magnētiskā rezonanse, <i>Functional magnetic resonances imaging</i>
<b>Hz</b>	— hercs
<b>HG</b>	— Hesla rievā, <i>Heschl's gyrus</i>
<b>JPG</b>	— jaunāko pacientu grupa
<b>kOhm</b>	— kiloomi
<b>MMN</b>	— <i>Mismatch negativity</i>
<b>μV</b>	— mikrovolti
<b>N</b>	— kontrolgrupa
<b>NC</b>	— kohleārie kodoli, <i>Nucleus cochlearis</i>
<b>RUS</b>	— runas uztveres sliekšnis
<b>RUS/T</b>	— runas uztveres sliekšnis troksnī
<b>STG</b>	— augšējā deniņu rievā, <i>Superior temporal gyrus</i>
<b>VPG</b>	— vecāko pacientu grupa

# 1. IEVADS

## 1.1. Zinātniskā darba aktualitāte un novitāte

Dzirdē ir viena no svarīgākajām sajūtām, kas nepieciešama komunikācijā. Dzirdes bojājumu gadījumos funkcijas traucējumi var būt centrālajā dzirdes sistēmā, kuru diagnostika Latvijā bijusi ierobežota. Centrālās dzirdes funkciju izvērtē ar psihoakustisku diagnostikas metodi — runas audiometriju. To iesaka veikt dzimtajā valodā, tāpēc bija svarīgi nepieciešamo valodas materiālu izveidot dzimtajā valodā.

Runas audiometrijā ietekme ir kognitīvajai funkcijai, turklāt nepieciešama aktīva pacienta līdzdalība. Promocijas darbā centrālā dzirdes funkcija tika pētīta arī ar Latvijā iepriekš neizmantoju elektroфизиoloģisko metodi — dzirdes izraisītajiem garozas potenciāliem, kas atspoguļo akustiskā signāla analīzi dzirdes garozā un kam nav nepieciešama aktīva pacienta līdzdalība izmeklējuma procesā.

Abas izmeklēšanas metodes ir neinvazīvas un sniedz iespēju izvērtēt centrālās dzirdes funkciju. Ieviešot jaunās metodes, tiek uzlabota slimību diagnostika klīniskajā otolaringoloģijā, turklāt tās ir informatīvas arī neiroleģeneratīvu slimību agrīnā diagnostikā un attīstības kontrolē, kā arī medikamentozās terapijas efektivitātes izvērtēšanā.

Pagaidām nav zināmu vadlīniju centrālā dzirdes traucējumu medikamentozai ārstēšanai, tādēļ izvērtējam tādu medikamentu ietekmi uz centrālās dzirdes funkciju, kuriem pierādīta neirometabolismu veicinoša iedarbība. Runas uztveres sliekšņa un akustiskā signāla pārvadīšanas ātruma izmaiņu salīdzināšana pirms un pēc iekšķīgas medikamentozas terapijas ir jauns paņēmieni centrālās dzirdes traucējumu terapijas efektivitātes pierādīšanai.

Promocijas darbā veikta kompleksa centrālās dzirdes funkcijas izpēte, izmantojot psihoakustiskās un elektroфизиoloģiskās metodes.

### 1.1.1. Centrālā dzirdē un tās diagnostikas metodes

Centrālās dzirdes process ietver kompleksu skaņas analīzi vairākos aspektos: skaņas īpašību izšķiršana, skaņas avota lokalizācija un lateralizācija, skaņas uztvere pie maskējoša trokšņa un izsīkstošas skaņas, skaņas uztvere laikā, skaņu uztvere pie konkurējošiem signāliem (dihotiska klausīšanās), skaņu sistematizēšana (ASHA, 2005). Centrālā dzirdes traucējumu diagnozi var noteikt tad, ja konstatē vienas vai vairāku centrālās dzirdes procesam raksturīgu funkciju izmaiņas, kas traucē akustiskās informācijas apstrādi (AAA, 2010).

Sūdzības par aprūtinātu runas uztveri komplikētos klausīšanās apstākļos un troksnī liecina par centrālās dzirdes traucējumiem (Bellis, 2003;

Chermak, 2002; Moore, 2006; Cacace & McFarland, 2005). Runas uztveres traucējumu patoģenēzi saista ar mehānismu deficītu, kas nodrošina mērķtiecīgo jeb vajadzīgo runas signālu atšķirt no vienlaicīgiem citiem skaņas un runas signāliem (Cameron & Dillon, 2008a; Wilson & Burks, 2005). Traucējumi centrālās nervu sistēmas aksonu mielinizācijā, īpaši *corpus callosum* līmenī, tiek uzskatīti par vienu no centrālās dzirdes traucējumu iemesliem (Musiek et al., 1985). Lai gan joprojām ir daudz neskaidrību, tiek atzīts, ka šos traucējumus nosaka neirobioloģiskās izmaiņas tajās centrālās nervu sistēmas struktūrās, kas uztver un analizē akustisko signālu (Moore, 2006). Zināms, ka dzirdes un runas uztveri veido divi mehānismi — skaņas signāla analīze un šīs informācijas lingvistiska apstrāde (Kalikow et al., 1977).

Runas uztveri ietekmē skaņas signāla īpašības, kā arī kognitīvie faktori (Bellis, 2003; Chermak, 2002; Moore, 2006; Cacace & McFarland, 2005). Binaurālā dzirde, klausīšanās ar abām ausīm, ir svarīga, uztverot runu troksnī, atšķirot noteiktu signālu starp vairākiem citiem. Binaurālo dzirdi nodrošina galvas smadzeņu un dzirdes struktūru labās un kreisās puses savstarpēja funkcionalitāte. Smadzeņu garozas līmenī skaņa reprezentējas ar visām tās īpašībām kopā, veidojot skaņas vienību — toni, savukārt kompleksos akustiskos signālus centrālā nervu sistēma pārveido saprotamā informācijā. Izmainoties impulsu pārvadīšanas sinhronitātei centrālajās dzirdes struktūrās, tiek traucēta akustiskās informācijas analīze smadzeņu garozā.

Centrālās dzirdes traucējumu patoģenēzē iesaistītas dažādas centrālās nervu sistēmas daļas. Tādējādi arī diagnostika ir sarežģīta un metodoloģija joprojām tiek attīstīta (ASHA, 2005, Legace et al., 2010; Cameron et al., 2010). Tomēr runas audiometrija aizvien ir pamata metode centrālās dzirdes funkcijas izvērtēšanā. Runas audiometrijā parādās visu dzirdes procesā iesaistīto struktūru kopējā atbildes reakcija. Runas audiometrijas pārbaudes iesaka veikt dzimtajā valodā, jo nepieciešama sadarbība ar pacientu un viņa aktīva līdzdalība, kā arī tādēļ, lai mazinātu kognitīvo funkciju ietekmi (Wilson et al., 2004; Cameron et al., 2006a).

Lai atspoguļotu reālo dzirdes sajūtu, runas uztveres sliekšņa noteikšanai atbilstīgāki būtu ikdienas sarunvalodas teikumi (Plomp, 1978; Cameron et al., 2011). Centrālās dzirdes svarīga funkcija ir dihotiskā uztvere — spēja analizēt dzirdētā atlasī, sadalot uzmanību starp vienlaikus saņemtiem atšķirīgiem akustiskiem signāliem katrā ausī. Dihotiskās runas uztveres testi tiek uzskatīti par informatīviem runas audiometrijas izmeklējumiem, jo rezultātu mazāk ietekmē perifēro dzirdes struktūru funkcija (Hällgren et al., 1998; Kimura, 2011).

Elektrofizioloģiskie izmeklējumi, dzirdes izraisītie garozas potenciāli (*cortical auditory evoked potentials*, CAEP) ir neirofizioloģiska izmeklēšanas metode — elektroencefalogrāfijas paveids, kuras laikā pacientam audioaustiņās atskaņo skaņas stimulus, aktivizējot neironus (Song et al., 2008). Elektriskos dzirdes izraisītos garozas potenciālus ģenerē liela skaita neironu sinhrona

aktivitāte, atbildot uz skaņas stimuliem (Coles & Mason, 1984; Rickards et al., 1996; Moore 2006), kuru reģistrē no skalpa virsmas elektrodiem.

CAEP priekšrocība ir samazināta vairāku faktoru ietekme, t. i., mērījumus var veikt bez klausīšanās uzdevuma subjektam, kam nepieciešama uzmanības un kognitīvās funkcijas iesaistīšanās. Smadzeņu garozas skaņu analīzes procesu izvērtēšanai, lai piemērotu izmantošanai ikdienas praksē, tiek pētīti dzirdes izraisītie garozas potenciāli

Dzirdes izraisīto garozas potenciālu atbildes viļņveida līknes morfoloģiju veido pozitīvu un negatīvu voltāžas izmaiņu rezultātā radušies pīķi — viļņu virsotnes jeb CAEP komponenti (Bukard et al., 2010). Tos apzīmē atbilstoši polaritātei uz līknes: pozitīvie — P un negatīvie — N pīķi. P un N komponentus numurē pēc to parādīšanās uz CAEP atbildes līknes, palielinoties laikam pēc signāla sākuma: P1, N1, P2, N2 un P3 (Alho et al., 1999; Näätanen, 2001, 2007, 2009; Moore, 2002; Bukard et al., 2010; Billings et al., 2011). Komponentu latences (milisekundēs) atbilst laikam no stimula sākuma līdz smadzeņu garozas atbildei. To ietekmē stimula īpašības, atbilstoši reaģējošās smadzeņu struktūras lokalizācija, elektrodu novietojums uz skalpa. Klausoties aktīvi, dzirdes izraisītie smadzeņu garozas potenciālu komponenti atspoguļo dzirdes stimula uztveres un kognitīvo apstrādi, ko ietekmē arī atmiņa un uzmanība. Skaņas signāla sensorā kairinājuma galvenais mainīgais lielums ir laiks. Dzirdes funkcijas kvalitāti nosaka signāla veiksmīga analīze visos dzirdes sistēmas posmos noteiktā ātrumā (Broadbent, 1957). To atspoguļo CAEP komponentu latences (Näätanen et al., 2007; Moore, 2002).

Lai veiksmīgi lietotu dzirdes izraisīto potenciālu metodi klīnikā, nepieciešami normatīvie dati un vienota metodoloģija. Dzirdes izraisītos garozas potenciālus iedala divās kategorijās: eksogēnos un endogēnos potenciālos. Eksogēnie potenciāli ir sensorie potenciāli, ko var izraisīt ar standarta skaņas stimulu — atkārtotu, identisku stimulu sēriju. Eksogēno potenciālu komponentus P1, N1 un P2 sauc par obligātajiem garozas dzirdes izraisīto potenciālu komponentiem, jo to parādīšanās atbildes līknē liecina, ka signāls ir uztverts, pat ja šiem stimuliem nepievērš uzmanību (Ponton et al., 2000; Kujala et al., 2007). Parasti šie komponenti parādās 100–300 ms pēc stimula sākuma un ir atkarīgi no stimula jeb skaņas fizikālajām īpašībām — intensitātes, frekvences un biežuma (Näätanen et al., 2007). Eksogēnajiem komponentiem seko garākas latences endogēnais komponents P3, kas atspoguļo iekšēji ģenerētu, ar notikumu saistīto (veltot uzmanību noteiktiem stimuliem) stimula kognitīvo uztveri (Sussman et al., 1999; 2006; Sanders & Poeppel, 2007). P3 ir nozīmīgs rādītājs kompleksu akustisku signālu uztverei un ar to saistītajai kognitīvajai funkcijai (Bell et al., 2010; Billings et al., 2009; Mulert et al., 2004). CAEP atbildes var reģistrēt arī bez subjekta uzmanības uz stimulu, samazinot kognitīvās funkcijas iesaistīšanos dzirdes procesā. Šīs CAEP metodes priekšrocības padara centrālās dzirdes funkcijas diagnostiku objektīvāku salīdzinājumā ar runas audiometriju. Tas bija mūsu pētījuma



mērķis — izveidot ikdienas praksē izmantojamu diagnostiski informatīvu CAEP metodiku.

### 1.1.2. Centrālā dzirde un neiroplasticitāte

Dinamiskās izmaiņas neironu struktūrā un funkcijā, kas veidojas, tiecoties kompensēt funkcijas deficītu, definē kā neiroplasticitāti (Gu, 2002). Šīs dzirdes garozas neironu īpašības dēļ dzirdes atmiņā saglabājas informācija par akustisko signālu, kas kopā ar kognitīvo funkciju nodrošina runas uztveri. Centrālās dzirdes traucējumu attīstību nosaka vairāki mehānismi: neprecīza nervu impulsu pārvades sinhronitāte, pusložu asimetrija kompleksa akustiskā signāla reprezentācijā nervu struktūrās, neefektīva akustiskās informācijas pārvadīšana starp puslodēm (Zatorre, 2002). Lai veicinātu centrālās dzirdes struktūru neiroplasticitāti, svarīga nozīme ir galvas smadzeņu šūnu neirometabolisma un neiroprotekcijas uzlabošanai.

Neurotransmisijas aktivēšanās notiek, modulējoties jonu plūsmi. Nootropie līdzekļi stimulē  $\text{Na}^+$  jonu ieplūšanu caur AMPA receptoriem un holīnērgiskās pārvadīšanas aktivēšanos muskarīna receptoros (Winblad, 2005). GABA<sup>A</sup> receptori piedalās centrālajā dzirdes funkcijā (Scott & Johnsrude, 2003). Racetami ir neurotransmitera  $\gamma$ -aminosviestskābes (GABA) atvasinājumi, kam ir būtiska nozīme šūnas membrānas caurlaidības atjaunošanā (Chebib, 2004). Neirona līmenī pramiracetams, viens no racetamu atvasinājumiem, modulē neurotransmisiju virknei transmittoru sistēmu, arī holīnērgisko un glutamaterģisko (Mooradian, 1988). Viena no svarīgākajām pramiracetama īpašībām ir neiroplasticitātes veicināšana.

Pētījumi rāda, ka arī nicergolīnam piemīt plaša spektra aktivitāte šūnu un molekulāros mehānismos vaskulārā, trombocītu un neironu līmenī, piedaloties sinapšu plasticitātē (Colquhoun et al., 1990), metabolismā un neiroprotekcijā (Mitra et al., 2001). Tāpēc nicergolīnu lieto dažādu patoloģiju terapijā: demences, Alcheimera slimības, vaskulāras demences (Grutzendler & Morris, 2001), cerebrvaskulāru slimību, perifēru vaskulāru organisku un funkcionālu ekstremitāšu arteriopātiju (Winblad et al., 2008) ārstēšanā. Līdz šim nebija zināmu publicētu pētījumu par farmakoterapiju saistībā ar tās ietekmi uz centrālās dzirdes funkciju. Ņemot vērā pētījumu rezultātus par nicergolīna pozitīvo efektivitāti uztveres un kognitīvo traucējumu ārstēšanā un to, ka centrālās dzirdes nervu sistēmas neirofizioloģijai nicergolīna farmakoloģiskā aktivitāte būtu etiopatogēnētiska pacientiem ar centrālās dzirdes funkcijas traucējumiem, šo preparātu izmantojām mūsu pētījumā.

Lietojot racetamus kopā ar asinsvadu paplašinošiem līdzekļiem, kognitīvo funkciju uzlabošanās ir efektīvāka (Pugsley, 1983). Atbilstoši šiem atklājumiem mūsu pētījumā izmantoti divi preparāti, kuru farmakoķīmiskā aktivitāte dažādās lokalizācijās atšķiras, bet ir līdzīga neirofizioloģiskā

efektivitāte. Līdz šim nav zināmu pētījumu, kur analizēta dzirdes izraisīto garozas potenciālu un runas uztveres slietkšana korelācija, kā arī nav zināma pramiracetama un nicergolīna ietekme uz centrālo dzirdi raksturojošiem izmeklējumiem.

Jau vairākus gadus dzirdes izraisīto garozas potenciālus izmanto centrālās dzirdes funkcijas izpētē, tomēr tos nelieto ikdienas praksē. Joprojām nav datu par citur pasaulē veiktiem šo izmeklējumu un runas audiometrijas salīdzinošiem pētījumiem, kam būtu diagnostiska vērtība centrālās dzirdes funkcijas izvērtēšanā.

## **1.2. Ētiskie aspekti**

Pētījumu veikšanai tika saņemta Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas piekrišana (lēmums Nr. E-9 (2)/10.06.2010.).

## **1.3. Aizstāvēšanai izvirzītās hipotēzes**

1. Runas uztveres slietkšana un dihotiskās runas testi latviešu valodā — informatīva centrālu dzirdes traucējumu diagnostikas metode.

2. Dzirdes izraisīto garozas potenciālu latences ir pagarinātas pacientiem ar dzirdes un runas uztveres traucējumiem.

3. Runas uztveres rādītāji korelē ar dzirdes izraisīto garozas potenciālu komponentu latenci.

4. Dzirdes izraisīto garozas potenciālu latences pēc medikamentozas terapijas kursa saīsinās.

## **1.4. Darba mērķis**

Darba mērķis bija raksturot centrālās dzirdes funkciju, noteikt centrālās dzirdes bojājuma psihoakustiskos un elektrofizioloģiskos kritērijus, izvērtēt medikamentozās terapijas ietekmi uz centrālās dzirdes funkciju pacientiem ar centrālās dzirdes traucējumiem.

## **1.5. Darba uzdevumi**

1. Izveidot teikumu testus un dihotisko vārdu testus runas audiometrijai pieaugušajiem latviešu valodā.

2. Veikt runas audiometriju, nosakot runas uztveres sliekšni un dihotiskās runas uztveri cilvēkiem ar normālu dzirdi un pacientiem ar dzirdes traucējumiem.

3. Veikt dzirdes izraisīto garozas potenciālu mērījumus, noteikt un analizēt potenciālu komponentu rādītājus cilvēkiem ar normālu dzirdi un pacientiem ar dzirdes traucējumiem.

4. Analizēt runas audiometrijas un dzirdes izraisīto garozas potenciālu komponentu rādītāju korelācijas.

5. Noteikt un analizēt runas audiometrijas un dzirdes izraisīto garozas potenciālu rādītājus pacientiem ar centrāliem dzirdes traucējumiem pēc medikamentozās terapijas.

## **1.6. Promocijas darba struktūra**

Promocijas darbs uzrakstīts latviešu valodā. Promocijas darbam ir šādas sadaļas: ievads, literatūras apskats, materiāli un metodes, rezultāti, diskusija, secinājumi un izmantotā literatūra. Kopējais darba apjoms ir 150 lappuses, analītiski ilustratīvais materiāls apkopots 18 tabulās un ilustrēts ar 37 attēliem, ir trīs pielikumi. Literatūras sarakstā ietverti 290 izmantoto darbu nosaukumi.

## 2. MATERIĀLI UN METODES

Promocijas darbs veikts Rīgas Stradiņa universitātes Otorinolaringoloģijas katedras klīniskajā bāzē — VSIA Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Otorinolaringoloģijas klīnikā laika posmā no 2007. gada aprīļa līdz 2012. gada maijam.

### 2.1. Materiāli

#### 2.1.1. Pētījuma populācija

Pētījumā tika iekļauti 100 cilvēki, ko iedalīja divās grupās — kontroles grupā un pacientu grupā. Kontroles grupā bija 30 cilvēki ar normālu dzirdi un bez sūdzībām par dzirdes traucējumiem. Par normālu dzirdi uzskata dzirdes sliekšni tonālajā audiometrijā, kas nepārsniedz 20 decibelus (dB) nevienā no pārbaudāmajām frekvencēm — 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000, 6000 un 8000 hercos (Hz).

Pacientu grupā bija 70 cilvēki, kas sūdzējās par apgrūtinātu vārdu izšķirtspēju un grūtībām saprast runu, īpaši apkārtējā troksnī vai sabiedriskās vietās, ja reizē sarunājas vairāki cilvēki. Pacientiem sūdzības bija vienu līdz pusotru gadu, tonālajā audiometrijā dzirdes sliekšnis frekvencēs no 250 līdz 2000 Hz nepārsniedza 20 dB, bet frekvencēs līdz 8000 Hz — 30 dB.

Visi pētījumā iekļautie cilvēki bija normāli intelektuāli attīstīti, nevienam nebija konstatētas psihosomatiskas slimības. Visi pētījuma pacientu grupas dalībnieki bija ar augstāko izglītību, strādāja garīgu darbu, viņu pienākumi saistīti ar komunikēšanu, kam nepieciešama normāla dzirde. Kontroles grupā daļa dalībnieku bija augstskolas studenti, pārējie ar iegūtu augstāko izglītību. Cilvēki kontroles grupā bija vecumā no 22 līdz 27 gadiem (vidējais vecums — 25,31 gads, SD = 1,42), 14 bija vīrieši, 16 — sievietes, viņi visi bija devušies uz konsultāciju pie otolaringologa ar citām sūdzībām, bet viņiem nebija sūdzību par dzirdes traucējumiem. Pētījuma dalībnieki bija 70 pacienti, kam bija sūdzības par dzirdes traucējumiem, viņi tika iedalīti divās vecuma apakšgrupās. Pirmā pacientu grupa — 33 cilvēki 31–40 gadu vecumā (vidējais vecums — 35,31 gads, SD = 2,54), 18 vīrieši un 15 sievietes. Otra pacientu grupa — 37 cilvēki, 62–73 gadus veci (vidējais vecums — 67,64 gadi, SD = 3,02), 17 vīrieši un 20 sievietes.

Visiem pētījuma dalībniekiem dzimtā valoda bija latviešu valoda, lai valodas audiometrijas rezultātus neietekmētu valodas zināšanas. Lai turpinātu izvērtēt atbilstību iekļaušanai pētījumā, visiem indivīdiem tika veikta tonālā audiometrija, timpanogramma un dzirdes izraisīto smadzeņu stumbra potenciālu izmeklējumi.

## 2.1.2. Iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji pētījuma grupā

**Iekļaušanas kritērijs pacientu grupai.** Dzirdes traucējumi, kas izpaužas ar grūtībām izšķirt vārdus un līdz ar to grūtībām saprast runu, īpaši apkārtējā troksnī vai sabiedriskās vietās, ja vienlaikus sarunājas vairāki cilvēki.

**Iekļaušanas kritēriji kontroles un pacientu pētījuma grupu dalībniekiem**

1. Otoskopiskā izmeklēšanā patoloģijas nav — brīvs ārējais dzirdes kanāls, pelēcīga bunguplēvīte ar gaismas refleksu tās apakšējā mediālajā kvadrantā.

2. Normāls tonālās audiometrijas sliekšnis — līdz 15 dB 250–4000 Hz frekvencē, bet līdz 20 dB — 4000–8000 Hz frekvencē, tonālo audiometriju veicot ar 5 dB soli.

3. Timpanometrijā — normāls gaisa spiediens vidusausīs ( $P \geq 0$  dPa).

4. Dzirdes izraisīto smadzeņu stumbra potenciālu līknes morfoloģija saglabāta, identificēti raksturīgie pīķi laika vienībās, kas atbilst vecuma normai.

5. Pacientam nav somatiskas vai psihiskas slimības anamnēzē un apskates brīdī.

6. Dominējošā labā roka. Tika izslēgta iespējama kreisās rokas dominante pēc specifiskiem testa jautājumiem atbilstoši iespējamai galvas smadzeņu pusložu funkcionālai asimetrijai valodas uztverē, izmantojot Edinburgas dominējošās rokas pārbaudi (*Edinburgh Handedness Inventory*; Oldfield, 1971), pievienota 1.pielikumā.

7. Galvas smadzeņu magnētiskās rezonanses izmeklējumā nav konstatētas patoloģiskas izmaiņas ārējā, vidusausī, iekšējā ausī, iekšējās auss ejā un galvas smadzenēs.

8. Galvas un kakla asinsvadu ultrasonogrāfijā nav konstatēti hemodinamikas traucējumi.

9. Klīnisko izmeklējumu (pilna asinsaina, bioķīmija) rezultāti nepārsniedz normas rādītājus.

**Izslēgšanas kritēriji visām pētījuma dalībnieku grupām**

1. Ausu slimības.

2. Konduktīva un sensoneirāla vājdzirdība.

3. Pagarinātas dzirdes izraisīto smadzeņu stumbra potenciālu komponentu latences.

4. Neurodeģeneratīvas CNS slimības.

5. Galvas traumas anamnēzē.

6. Hroniskas iekššķīgās slimības.

7. Pētījuma laikā netiek lietoti medikamentozas terapijas līdzekļi.

**Pētījuma plānojums**

1. Kontroles un pacientu grupas dalībnieku atlase pētījumam, veicot tonālo audiometriju, timpanometriju, smadzeņu stumbra dzirdes izraisītos potenciālu mērījumus.

2. Valodas materiālu izstrāde runas audiometrijai.
3. Valodas materiāla aprobācija kontroles grupā.
4. Runas audiometrija pacientu grupā.
5. Elektrofizioloģiskie izmeklējumi — dzirdes izraisīto garozas potenciālu mērījumi kontroles grupai un pacientu grupai.
6. Medikamentozā terapija 70 pacientiem, iekšķīgi līdztekus lietojot divus medikamentus — nicergolīnu 30 mg diennaktī 90 dienas un pramiracetamu 600 mg diennaktī 40 dienas.
7. Pēc medikamentozās terapijas pacientu grupas pētījuma dalībniekiem atkārtoti veikta runas audiometrija un dzirdes izraisīto garozas potenciālu izmeklēšana.

### **2.1.3. Pētījuma grupas pacientu anketas raksturojums**

Visu pētījuma dalībnieku datus iekļāva speciāli pētījumam izstrādātā anketā, kas pievienota promocijas darba 2. pielikumā. Šajā anketā apkopota informācija par pamata demogrāfiskajiem rādītājiem un izmeklējumu rezultātiem.

### **2.1.4. Aparatūra runas audiometrijai**

Runas materiālu atskaņoja no digitālā disku atskaņotāja (*Sony, Model CDP-497*), kas savienots ar audiometru *Madsen Orbiter 922*. Stimulus atskaņoja audioaustiņās TDH-29. Dzirdes pārbaude notika speciāli paredzētā telpā, kuras sienas apstrādātas ar skaņu slāpējošu materiālu. Aparatūra kalibrēta saskaņā ar ISO standartiem (ISO, 2004).

### **2.1.5. Dzirdes izraisīto garozas potenciālu mērījumu aparatūra un stimuli**

*Aparatūra.* Smadzeņu elektrisko aktivitāti skaņas stimulu prezentācijas laikā reģistrēja ar *GN Otometrics ICS CHARTER EP* sistēmu. Tā ir elektroencefalogrāfijas veida ierīce dzirdes izraisīto potenciālu mērījumiem, ar kuras palīdzību no galvas virsmas elektrodiem iegūst neirofizioloģisku atbildi, ko ģenerē galvas smadzenes uz skaņas stimulu. Skaņas stimulus atskaņoja audioaustiņās TDH-29. Dzirdes izraisītos garozas potenciālus reģistrēja no divu kanālu sistēmas mērījumiem, lietojot sudraba—sudraba hlorīda disku elektrodus, kas ar elektrodu pastu fiksēti uz skalpa.

Dzirdes izraisīto garozas potenciālu mērījumiem izmantojām piecus elektrodus. Elektrodi bija novietoti uz galvas virsmas pozīcijās, kas apzīmētas atbilstoši starptautiskai elektroencefalogrāfijas elektrodu novietojuma sistēmai (Jasper, 1958). Elektrodi uz galvas virsmas bija izvietoti šādās pozīcijās: aktīvie elektrodi — pozīcijās Cz vai nedaudz laterāli no viduslīnijas — pozīcijā C3 un C4, references elektrodi bija novietoti aizauss apvidū — pozīcijā M1 labajā pusē un M2 — kreisajā pusē, bet pieres apakšējā daļā — pozīcijā Fz bija novietots zemes elektrods. Elektrodu pretestība bija zemāka par 5 kiloomiem (kOhm). Individuāla elektroencefalogrāfijas aktivitāte bija paplašināta ar filtru no 100 Hz līdz 1000 Hz. CAEP mērījumu laika periods bija 50 ms pirms stimula un 500 ms pēc stimula sākuma. Visiem elektrodiem artefaktus izslēdza ar 150 mV filtru. Katrs mērījums turpinājās, kamēr ieguva lielu skaitu (1062) no artefaktiem brīvas atbildes.

*Stimuli.* Komplekso signālu veidoja standarta stimuli un starp tiem retāki atšķirīgie stimuli. Mērījumus veica, subjektam klausoties aktīvi un pasīvi. Aktīvi klausoties, standarta un atšķirīgo stimulu attiecība bija 9 pret 1. Standarta stimuli bija 25 ms ilgi toņi 1000 Hz frekvencē, bet atšķirīgie stimuli — 75 ms ilgi toņi 2000 Hz frekvencē. Intervāls starp stimuliem bija 1500 ms. Pasīvi klausoties, standarta un atšķirīgos stimulus atskaņoja attiecībā 8 pret 2, tie pēc garuma bija vienādi — 25 ms. Intervāls starp stimuliem bija 500 ms. Stimulus atskaņoja trīs skaņas intensitātes līmeņos — 65, 70 un 75 dB, maskēšanas troksnis — 60 dB. Stimulus atskaņoja alternējošā polaritātē, lai aizsargātu atbildes no stimulu artefaktiem, tā kā stimulš beidzas pirms atbildes intervāla sākšanās.

## 2.2. Metodes

### 2.2.1. Runas uztveres sliekšņa testu izveide

Latviešu valodā nebija valodas materiāla psihoakustiskiem izmeklējumiem runas audiometrijai. Tas tika veidots mūsu darba sākuma daļā. Valodas testu izveidošanu varēja iedalīt trīs posmos. Pirmajā posmā mēs atlasījām valodas materiālu. Otrajā posmā tika veikts skaņu ieraksts, tad valodas materiālu apstrādāja un ierakstīja digitālā formātā. Trešajā posmā normāli dzirdošie pētījuma kontroles grupas dalībnieki noklausījās ierakstīto valodas materiālus. Valodas materiāls tika atlasīts no lielām tekstu datubāzēm latviešu valodā. No sākotnēji atlasītajiem 15 000 teikumiem tālākai izpētei par iekļaušanu runas testos tika izvēlēti 1050 teikumi, ņemot vērā vairākus nosacījumus. Tika izvēlēti sarunvalodas teikumi, kas neietvēra izsauces, jautājumus, sakāmvārdus, tajos nebija īpašvārdu un nosaukumu. Katru teikumu veidoja četri līdz seši vārdi. Pēc morfoloģiskās uzbūves tie bija paplašināti teikumi, sintaktiski pareizi, to saturs — semantiski neitrāls.

Izraudzītos teikumus izvērtēja autore un darba vadītājas kopā ar Latvijas Universitātes Matemātikas un informātikas institūta Mākslīgā intelekta laboratorijas filoloģijas speciālistiem. Runas testu veidošanai atlasīti un izmantoti 800 teikumi. Valodas materiālu ierunāja profesionāli aktieri, viņiem lūdza runāt dabiski, ar vienmērīgu vokālo spēku, neuzsverot nevienu no zilbēm un vārdiem. Pēc katra teikuma ir klusuma periods — 10 sekundes garāks par teksta atkārtošanai nepieciešamo laiku.

Ierakstīto tekstu noklausījās pieci kontroles grupas dalībnieki ar normālu dzirdi audioaustiņās komfortablā skaļuma līmenī. Teikumi, kur kāds no vārdiem nebija saprotams, tika izslēgti, bet pārējo ierunāto valodas materiālu — 325 teikumus — saglabāja tālākai izpētei.

### ***Teikumu ekvivalences izvērtēšana***

*Subjekti.* Izveidotā runas materiāla izvērtēšanā piedalījās trīsdesmit kontroles grupas dalībnieki ar normālu dzirdi.

*Stimuli.* Valodas materiāla efektivitāti izvērtēja jaunizveidotajiem 325 teikumiem. Signāla maskēšanai lietoja plaša spektra kombinētu balto troksni 60 dB. Teikumu saprotamību vērtēja, ņemot vērā pareizo atbilžu skaitu, klausoties signālu gan abās ausīs, gan vienā ausī, bet otrā — troksni.

*Plānojums.* Katram kontroles grupas dalībniekam prezentēja visu valodas materiālu (325 teikumus). Tā kā visi dalībnieki saņēma vienādu stimulu, bija iespējams salīdzināt atbildes starp subjektiem un teikumu komplektiem. Katram no dalībniekiem noteica runas uztveres sliekšni ar un bez maskējoša trokšņa.

*Pārbaudes gaita.* Subjektus informēja par procedūras gaitu un viņu uzdevumu, paraugam noklausoties vienu teikumu sarakstu. Subjekti stimulus klausījās audioaustiņās, pēc tam iespējami precīzi atkārtoja visu dzirdēto tekstu. Pirmajā procedūras daļā teikumus klausījās abās ausīs. Pirmo teikumu atskaņoja prognozētājā uztveres sliekšņa līmenī, pēc tam to pakāpeniski pazeminot, līdz katrs teikums pēc tā noklausīšanās atkārtots bez kļūdām. Pareizās atbildes fiksēja atbilstoši noteiktajam runas signāla stipruma līmenim decibelos (dB) grafiskā attēlā — audiogrammā. Procedūras otrajā daļā vērtēja atsevišķo teikumu psihometrisko funkciju. Procedūras laikā vienā ausī prezentēja runas stimulu, otrā — maskējošu troksni 60 dB intensitātē. Katru teikumu prezentēja tikai vienu reizi. Pārbaudi turpināja, līdz ieguva pareizu atbildi līdz zemākajam stimula skaņas stipruma līmenim. Tādā veidā noteica runas uztveres sliekšni decibelos, kuru fiksēja audiogrammā. Kopējais izmeklējumam nepieciešamais laiks vienam subjektam bija 1,5 stundas. Teikumu sarakstu klausīšanās secība bija vienāda visiem pētījuma subjektiem.

*Metodes pārbaude.* Runas uztveres sliekšni noteicām, subjektam noklausoties visus 13 testu teikumus, kopā — 325 teikumus. Pēc teikuma noklausīšanās skaļi jāatkārto visi teikuma vārdi, ievērojot galotnes. Pārbaudes veica divos veidos. Pirmā pārbaude — klausoties ar abām ausīm, otrā pārbaude — labajā ausī atskaņoja runas signālu un vienlaikus kreisajā ausī —



maskēšanas troksni. Trokšņa līmenis bija konstants visa testa laikā — 60 dB, tas bija plaša spektra kombinēts baltais troksnis.

*Runas uztveres sliekšņa testa teikumu atlases pārbaude kontroles grupā.* Runas uztveres sliekšņa testam paredzētos teikumus atskaņo abās ausīs vienlaikus. Pirmos trīs testa saraksta teikumus prezentē, lai iepazīstinātu ar testa procedūru un noteiktu klausītājam komfortablāko klausīšanās skaņas stipruma līmeni. Testu sāk no zema skaņas stipruma — 5 dB. Ja viens vai vairāki vārdi nav pareizi nosaukti, nākamo teikumu atskaņo lielākā skaņas stiprumā, palielinot to par 5 dB. Procedūru turpina, kamēr pareizi nosaukti visi teikuma vārdi. Šajā skaņas stipruma līmenī turpina prezentēt visus 325 teikumus. Pēc katra teikuma noklausīšanās atzīmē, vai visi teikuma vārdi uztverti pareizi. No saraksta izslēdz teikumus, ja kāds no vārdiem ticis atkārtots nepareizi. Šos teikumus turpmākajos pārbaudījumos neizmanto.

*Runas uztveres sliekšņa troksnī pārbaude kontroles grupā.* Teikumus sāk atskaņot 5 dB skaņas stipruma līmenī. Trokšņa līmenis fiksēts 60 dB skaņas stipruma līmenī. Pirmos trīs testa teikumus atskaņo, lai pacientu iepazīstinātu ar procedūras gaitu. Pēc tam testu turpina, katrā skaņas stipruma līmenī atskaņojot desmit teikumus. Testu turpina, kamēr pareizi atkārtoti visi vārdi vismaz pusei (pieci teikumi jeb 50 % no teikumu saraksta) no 10 teikumiem kādā no skaņas stipruma līmeņiem.

Individuālā runas uztveres sliekšņa standartnovirzes vērtība nedrīkst pārsniegt 5 dB, pretējā gadījumā dati uzskatāmi par nederīgiem.

Rezultātā valodas materiālu runas uztveres sliekšņa noteikšanai veido teikumi, kas sagrupēti 12 sarakstos — katrā no tiem pa 12 teikumiem. Pilns teikumu testu komplekts — 3. pielikumā.

## 2.2.2. Dihotiskās runas testu izveide

Dihotiskās runas uztveres pārbaudi veic, abās ausīs vienlaikus atskaņojot atšķirīgu runas stimulu — vārdu. Dihotisko vārdu tests (DL) tika izveidots, izmantojot vārdus latviešu valodā — vienā pāri sagrupētus vienas vai divu zilbju lietvārdus. Vārdu pāri veidoja vārdi, kam ir līdzīga zilbju sintakse. Tika izveidoti 25 vārdu pāri, piemēram, liepa — kreisajā ausī, lapa — labajā ausī. Vārdi grupēti tā, lai būtu semantiski atšķirīgi. Ciparu vārdu testu izveidoja, grupējot pāros ciparu vārdus no viens līdz desmit.

Dihotiskās klausīšanās testos stimulam katrā ausī jāsākas un jābeidzas reizē. Tomēr iesaka vienā no ausīm stimulu prezentēt 15–90 milisekundes vēlāk nekā otrā ausī, jo tik precīza stimula vienlaicīga prezentācija ikdienas sarunu apstākļiem nebūtu adekvāta un, pilnībā pārklājoties pirmajai skaņai, ievērojami samazinātu pareizo atbilžu skaitu. Nemot vērā šo apstākli, mūsu izveidotajā testā labajā ausī stimulu sāk prezentēt 45 milisekundes vēlāk nekā kreisajā ausī. Katru vārdu ierunā atsevišķi ar līdzīgu balss spēku un intonāciju,

kontrolējot frekvenci profesionālā ierakstu studijā, speciāli ierīkotā telpā, kā arī ievērojot trokšņa līmeņa standartus (ISO, 2004). Starp vārdiem ietvertas 6 sekunžu garas klusuma pauzes, kas paredzētas vārda atkārtošanai pirms katra nākamā vārda atskaņošanas (lai atvieglotu testa procedūru, pēc katra vārda neapsturot atskaņotāja darbību). Pareizo atbilžu skaits bez trokšņa labi dzirdošiem cilvēkiem bija 90–100 % robežās: uz sievietes balss signālu — 90 %, uz vīrieša balss signālu — 100 %. Nepareizās atbildes pārbaudīja atkārtoti. Vārdi, kurus labi dzirdošie cilvēki neuztvēra pareizi, no saraksta tika izņemti. Sagatavotais valodas materiāls ierakstīts kompaktdiskā (CD) praktiskai lietošanai.

*Dihotiskās runas uztveres pārbaudes gaita.* Pirms dihotiskās runas uztveres testa pētījuma dalībniekus iepazīstināja ar dihotiskās klausīšanās uzdevumu — katram nolasīja instrukciju par pārbaudes gaitu. Subjektam audioaustiņās atskaņoja vārdu pāri — vienlaikus katrā ausī atšķirīgu vārdu, pēc tam subjekts atkārtoja abās ausīs dzirdētos vārdus skaļi balsī, savukārt mēs pareizās atbildes reģistrējām audiometrā. Pārbaudes noslēgumā pareizo atbilžu skaitu, kā arī procentuāli pareizo atbilžu skaitu no kopējā vārdu pāru skaita ierakstījām protokolā. Pēc tam atskaņoja nākamo vārdu pāri. Lai pārlicinātos par rezultātu ticamību, atskaņošanu sāka ar 20 dB, skaņas stiprumu palielinot par 10 dB, līdz sasniedza komfortablāko klausīšanās skaņas stiprumu normāli dzirdošajiem kontrolgrupas dalībniekiem — 55 dB. Šādā skaņas stiprumā tika veikti dihotisko vārdu un ciparu vārdu uztveres mērījumi. Kontrolgrupas dalībnieki pareizi uztvēra 95 % no dihotisko vārdu testa vārdiem un 100 % no ciparu vārdu testa vārdiem.

Dihotisko vārdu uztveri noteica, lietojot brīvu atbildēšanas veidu, t. i., nosaucot visus dzirdētos vārdus. Katram subjektam atskaņoja visus dihotiskā vārdu testa (DV) 25 vārdu pārus un dihotisko ciparu vārdu testa (DC) 16 ciparu vārdu pārus komfortablos klausīšanās apstākļos. Visus dihotisko vārdu pārus atskaņoja 55 dB skaņas līmenī. Pēc tam, kad dihotiskais vārdu pāris atskaņots, subjekts skaļi izrunāja abās ausīs dzirdētos vārdus, kas tika fiksēti kā pareiza vai nepareiza atbilde. Subjektiem ieteica klausīties iespējami uzmanīgāk un atbildēt precīzi. Visiem subjektiem atskaņoja vienādu vārdu sarakstu, lai rezultāti būtu salīdzināmi.

### **2.2.3. Runas uztveres sliekšņa noteikšanas procedūra ar izveidotajiem teikumu testiem**

*Stimuli.* Runas uztveres sliekšņa noteikšanai lietoja pētījumā izveidotos teikumu testus divos klausīšanās veidos. Pirmajā posmā runas materiālu atskaņoja abās ausīs. Otrajā posmā labajā ausī atskaņoja runas stimulu, kreisajā ausī — troksni.

*Runas uztveres sliedšņa rezultātu izvērtēšana.* Teikumus atskaņo abās ausīs vienlaikus. Pirmos trīs testa saraksta teikumus prezentē, lai iepazīstinātu ar pārbaudes gaitu. Pārbaudi sāk no neliela skaņas stipruma — 10 dB. Ja viens vai vairāki vārdi nav nosaukti pareizi, nākamo teikumu atskaņo lielākā skaņas stiprumā, to palielinot par 5 dB. Pārbaudi turpina, kamēr pareizi nosaukti visi teikuma vārdi vismaz 50 % apjomā, t. i., piecos teikumos no desmit teikumiem kādā no pārbaudītajiem skaņas stipruma līmeņiem. Šo skaņas stipruma līmeni uzskata par runas uztveres sliedšni. Runas uztveres sliedšnis ir skaņas stipruma līmenis, kurā vismaz piecos teikumos no ausīs atskaņotajiem testa desmit teikumiem visi teikuma vārdi atkārtoti precīzi, ievērojot vārdu galotnes.

*Runas uztveres sliedšnis troksnī.* Pārbaudi veic, labajā ausī runas signālu (teikumu) atskaņojot reizē ar maskēšanas troksni kreisajā ausī. Teikumus sāk atskaņot 5 dB skaņas stipruma līmenī, troksni — 60 dB skaņas stipruma līmenī. Testu turpina, kamēr pareizi nosaukti visi vārdi vismaz pieciem (50 % testa materiāla) no desmit teikumiem kādā no skaņas stipruma līmeņiem. Runas uztveres sliedšnis troksnī ir skaņas stipruma līmenis, kurā vismaz piecos teikumos (50 %) no testa desmit teikumiem labajā ausī — vienlaicīgi ar maskējošu troksni kreisajā ausī — visi teikuma vārdi atkārtoti precīzi, ievērojot vārdu galotnes.

#### **2.2.4. Dihotiskās uztveres noteikšanas procedūra ar izveidotajiem dihotiskajiem testiem**

Pirms pārbaudes pētījuma dalībniekus iepazīstināja ar dihotiskās klausīšanās uzdevumu — katram subjektam nolasīja instrukciju par procedūras gaitu. Pēc tam veica izmēģinājuma klausīšanos, noklausoties trīs vārdu pārus. Dihotiskās uztveres testā vienlaicīgi katrā ausī atskaņoja atšķirīgu skaņas stimulu. Pēc vārdu pāra vienlaicīgas atskaņošanas (vienu no pāra vārdiem labajā ausī, otru vārdu — kreisajā ausī) subjektam jāatkārto abi dzirdētie vārdi. Pareizās atbildes no katras auss tika fiksētas audiometrā. Pēc tam atskaņoja nākamo vārdu pāri no desmit testa vārdu pāriem (kopumā 16 vārdu pārus, trīs no tiem — kontroles vārdu pāri).

Visus dihotisko vārdu pārus atskaņoja 55 dB skaņas intensitātes līmenī, kas atbilst komfortablai dzirdes sajūtai. Pēc tam, kad dihotiskais vārdu pāris atskaņots, subjektam skaļi jāizrunā abās ausīs dzirdētais. Pareizās atbildes no katras auss tika saskaitītas. Visiem subjektiem atskaņoja vienādu vārdu sarakstu, lai rezultāti būtu salīdzināmi. Dihotisko testu rezultātu izsaka procentos, aprēķinot pareizi identificēto vārdu skaitu pret abās ausīs prezentēto vārdu skaitu. Labās auss dihotiskās runas uztveres pārsvaru salīdzinājumā ar kreiso ausi aprēķinājām procentos, pareizo atbilžu skaitu no labās auss pieņemot par 100 %.

### **2.2.5. Dzirdes izraisīto garozas potenciālu mērījumu procedūra**

Pacients komfortablā pussēdus stāvoklī, atbalstot galvu, uz skalpa novietoti elektrodi, uzliktas audioaustiņas. Pasīvās klausīšanās laikā, lai nepievērstu uzmanību skaņas stimuliem, subjektam lūgts lasīt žurnālu, aktīvās klausīšanās laikā — skaitīt atšķirīgos stimulus. CAEP tika veikti trīs skaņas stimula intensitātēs, katrā no tiem — trīs mērījumi, klausoties aktīvi, un trīs — klausoties pasīvi. Pirmā mērījumu sesija — klausoties aktīvi, pēc tam 10 minūšu pārtraukums, pēc tā — mērījumi, klausoties pasīvi. Procedūras ilgums individuāli — 2–2,5 stundas.

### **2.2.6. Dzirdes izraisīto garozas potenciālu likņu analīze**

Katram no pētījuma procedūras parametriem veica trīs mērījumus, lai izvērtētu mērījuma likņu homogenitāti. Vērtējot katru mērījuma pāri, identificējam dzirdes izraisīto garozas potenciālu komponentus P1, N1, P2, N2, un P3 uz elektrofizioloģiskās atbildes līknes, ja tā amplitūda atšķirās no pamatlīnijas par 1 milivoltu ( $\mu\text{V}$ ) un vairāk, ņemot vērā šā komponenta paredzamo lokalizēšanos uz līknes. Viļņu amplitūdas identificējam pēc vidējās amplitūdas pamatlīnijā 50 ms intervālā pirms stimula sākuma.

### **2.2.7. Medikamentozā terapija**

Pacientu grupu dalībnieki iekšķīgi lietoja divus farmakopreparātus — nicergolīnu 30 mg vienu reizi dienā 90 dienas un pramiracetamu 600 mg vienu reizi dienā 40 dienas. Pēc medikamentu kursa, t. i., pēc trīs mēnešiem atkārtoti veica runas audiometrijas un garozas dzirdes izraisīto potenciālu mērījumus pēc iepriekš aprakstītās metodes. Iegūtos rezultātus analizēja salīdzinājumā ar izmeklējumu rezultātiem pirms medikamentozās terapijas.

### **2.2.8. Datu statistiskā analīze**

Datu statistiskās analīzes mērķis bija ar atbilstošām statistikas metodēm izvērtēt dzirdes atšķirības cilvēkiem ar normālu dzirdi un pacientiem ar dzirdes traucējumiem. Pēc mainīgā lieluma veida tika aprēķināts centrālās tendences rādītājs — pazīmes vidējā aritmētiskā vērtība, mediāna un moda, kā arī izkliedes rādītāji — standartnovirze, pazīmes minimālā un maksimālā vērtība. Lai noteiktu, vai dati atbilst normālsadalījumam, tika izmantots Šapiro—Vilka tests. Divu atkarīgu vai neatkarīgu grupu salīdzināšanai pēc

vienas pazīmes izmantots atbilstošs Stjūdena  $t$  tests, bet vairāku neatkarīgu grupu salīdzināšanai pēc vienas pazīmes — dispersiju analīze.

Par divpusējo testu rezultātu statistiskās ticamības sliekšni uzskatīta  $p$  vērtība  $< 0,05$ . Fišera *LSD post-hoc* statistiskās analīzes metodi lieto, lai noteiktu kāda parametra atšķirības kādai no pētījuma grupām salīdzinājumā ar citām pētījuma grupām. Gadījumos, kad analizējamie dati neatbilda normālsadalījumam, izmantots atbilstošais neparametriskais tests — Manna-Vitnija, Vilksoksona vai Frīdmena. Rezultātu novērtēja kā statistiski ticami atšķirīgu, ja nulles hipotēzes varbūtība bija  $0,05$  vai mazāka, t. i., kritērijs nulles hipotēzes noraidīšanai bija būtiskuma līmenis  $p = 0,05$ . Pretējā gadījumā tika pieņemta nulles hipotēze. Divu pazīmju saistības analīzei izmantota Spīrmena koeficienta korelāciju analīze un Pīrsona korelāciju analīze. Pētījumā pieņemta šāda korelācijas ciešuma klasifikācija pēc korelācijas koeficienta  $r$  lieluma:

- korelācija ir vāja, ja  $r \leq 0,3$ ;
- korelācija ir vidēja, ja  $0,3 < r < 0,7$ ;
- korelācija ir cieša, ja  $r \geq 0,7$ .

Saistību starp diviem parametriem meklēja arī ar lineārās regresijas metodi. Analizējot nominālu vai rangu datus, izmantota Pīrsona Hī kvadrāta statistiskā analīze, ja kontingences tabulas biežums mazāks par 5, savukārt Fišera precīzais tests izmantots, ja kontingences tabulas biežums lielāks par 5. Divu salīdzināmo grupu robežvērtības noteikšanai izmantotas ROC līknes, šī statistiskās analīzes metode sniedz informāciju par divu pazīmju datu sadalījumu robežvērtības sensitivitāti un specifiskumu. Robežvērtību kvalitātes salīdzināšanai izmantots laukums zem līknes. Efekta novērtēšanā izmantoja biseriālā koeficienta analīzi, pieņemot šādu statistiskā efekta novērtējumu:

- mazs, ja  $r < 0,1$ ;
- vidējs, ja  $0,1 < r < 0,5$ ;
- liels, ja  $r > 0,5$ .

Lai iegūtos rezultātus varētu vispārināt un noteikt izkliedes robežas, tika aprēķinātas arī 95 % ticamības intervāla vērtības.

Datu statistiskā apstrāde veikta, izmantojot IBM SPSS 20. versiju.

### 3. REZULTĀTI

#### 3.1. Izveidotie runas audiometrijas testi

Izveidoto valodas materiāls runas uztveres sliekšņa noteikšanai veido teikumi, kas sagrupēti 12 sarakstos — katrā pa 12 teikumiem.

Dihotiskās uztveres izvērtēšanai izveidots dihotisko vārdu tests (DV) un dihotisko ciparu vārdu tests (DC) latviešu valodā.

#### 3.2. Runas audiometrijas rezultāti

##### 3.2.1. Runas uztveres sliekšnis

3.1. tabulā apkopoti runas uztveres sliekšņa (RUS) un runas uztveres sliekšņa troksnī (RUS/T) vidējie rādītāji kontrolgrupai (N), JPG un VPG.

3.1. tabula

**Runas uztveres sliekšņa (RUS) un runas uztveres sliekšņa troksnī (RUS/T) vidējās vērtības un standartnovirze**

Pētījuma grupa		RUS	RUS/T
N	Vidējais, dB	18,28	20,86
	Standartnovirze	2,42	1,92
JPG	Vidējais, dB	42,36	47,43
	Standartnovirze	7,07	6,73
VPG	Vidējais, dB	43,18	49,24
	Standartnovirze	7,27	5,61

Vidējās vērtības runas uztveres sliekšnim troksnī (RUS/T) un bez trokšņa (RUS) atšķirās statistiski ticami visās grupās ( $F(2,96) = 161,49$ ;  $p < 0,001$ ). Dispersiju analīze ANOVA parādīja, ka runas uztveres sliekšņa vidējās vērtības maskējošā troksnī (RUS/T;  $p < 0,001$ ) un bez trokšņa (RUS;  $p < 0,001$ ) statistiski ticami atšķirās starp visām pētījuma dalībnieku grupām. Kontrolgrupā bija ievērojami mazāka atšķirība starp runas uztveres sliekšni un runas uztveres sliekšni troksnī ( $p < 0,001$ ).

##### 3.2.2. Dihotiskās runas uztveres pārbaudes rezultāti

Dihotisko ciparu vārdu (DC) un vārdu (DV) testu rezultāti (pareizās atbildes procentos) labajai un kreisajai ausij, kā arī labās auss pārsvars procentos apkopoti 3.2. tabulā (kontrolgrupai), 3.3. tabulā (JPG), 3.4. tabulā

(VPG). DV testā salīdzinājumā ar DC testu pareizo atbilžu skaits statistiski ticami samazinājās abās pacientu grupās ( $p < 0,001$ ), bet kontroles grupā — tikai dažiem indivīdiem, kas grupas rezultātu būtiski neietekmēja.

3.2. tabula

**Dihotisko ciparu vārdu (DC) un vārdu (DV) uztveres pareizo atbilžu skaits un standartnovirze procentos (%) labajai un kreisajai ausij, labās auss pārsvars procentos (%) kontrolgrupai**

Dihotiskās runas tests Izmeklējamā auss	DC tests Labā auss	DC tests Kreisā auss	DV tests Labā auss	DV tests Kreisā auss
Pareizās atbildes (%)	97,24	90,34	97,24	90,34
Standartnovirze (%)	2,53	5,96	2,53	5,96
Labās auss pārsvars (%)	8,01	–	8,21	–

3.3. tabula

**Dihotisko ciparu vārdu (DC) un vārdu (DV) uztveres pareizo atbilžu skaits un standartnovirze procentos (%) labajai un kreisajai ausij, labās auss pārsvars procentos (%) JPG**

Dihotiskās runas tests Izmeklējamā auss	DC tests Labā auss	DC tests Kreisā auss	DV tests Labā auss	DV tests Kreisā auss
Pareizās atbildes (%)	69,19	54,72	62,70	47,36
Standartnovirze (%)	5,95	6,20	7,22	6,26
Labās auss pārsvars (%)	21,1	–	25,47	–

3.4. tabula

**Dihotisko ciparu vārdu (DC) un vārdu (DV) uztveres pareizo atbilžu skaits un standartnovirze procentos (%) labajai un kreisajai ausij, labās auss pārsvars procentos (%) VPG**

Dihotiskās runas tests Izmeklējamā auss	DC tests Labā auss	DC tests Kreisā auss	DV tests Labā auss	DV tests Kreisā auss
Pareizās atbildes (%)	67,73	55,15	61,82	47,27
Standartnovirze (%)	7,08	6,31	7,78	5,87
Labās auss pārsvars (%)	19,57	–	24,53	–

Atšķirību starp labās un kreisās auss runas uztveri konstatējām abos dihotiskās runas uztveres testos, kas DV testā parādījās ievērojamāk nekā DC testā. Par to liecina lielāks pareizo atbilžu skaits no labās auss nekā no kreisās auss visās pētījuma grupās ( $p < 0,001$ ).

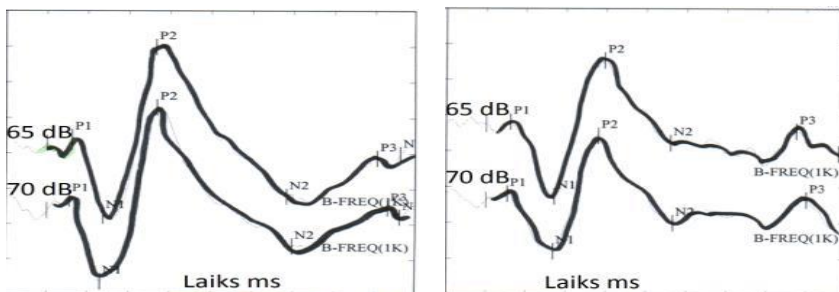
Pēc Pīrsona korelāciju koeficienta analīzes secinājām, ka starp DC uztveri labajā un kreisajā ausī JPG un VPG subjektiem nepastāv statistiski

ticama korelācija, kas liecina par labās auss uztveres pārsvaru, turklāt DV testā labās auss pārsvars ir lielāks nekā DC testā ( $r = 0,79$ ;  $p < 0,001$ ). VPG un JPG atšķirība starp labās un kreisās auss runas uztveres spēju pastāv, arī labās auss pārsvars dihotiskās runas testos pār kreiso ausi ir lielāks ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,001$ ).

### 3.3. Elektrofizioloģisko izmeklējumu rezultāti

#### 3.3.1. CAEP komponentu amplitūdas un latences

Centrālo dzirdes struktūru modulējošo dzirdes izraisīto garozas potenciālu komponenti elektrofizioloģiskās atbildes līknē reprezentējās, sākot no 50 ms pēc stimula sākuma. Klausoties pasīvi, CAEP komponentu N1, P2 un N2 amplitūdas bija 1,5–2,5  $\mu\text{V}$ , bet P3 amplitūda mazāka par 1  $\mu\text{V}$ . Turpretī, klausoties aktīvi, komponents P3 uz elektrofizioloģiskās atbildes līknes tika reģistrēts ar lielāku amplitūdu ( $> 1,5 \mu\text{V}$ ), bet komponentu N1, P2 un N2 amplitūdas būtiski nemainījās.



**3.1. attēls. Dzirdes izraisītie garozas potenciāli. CAEP komponenti P1, N1, P2, N2 un P3 jaunāko pacientu grupas subjektam, klausoties pasīvi — bez uzmanības (a) un aktīvi — ar uzmanību uz signālu (b).**

Pētījuma grupām katra CAEP komponenta latenču vidējās vērtības trīs dažādos skaņas intensitātes līmeņos (65, 70, 75 dB) un standartnovirzes apkopotas tabulās (piemēri: komponentam P1 — 3.5. tabulā, komponentam N1 — 3.6. tabulā).

Palielinot signāla intensitāti, visievērojamāk saīsinājās CAEP komponentu P1, N1, P2 un N2 latences salīdzinājumā ar komponenta P3 vidējām latencēm. Turklāt visvairāk komponentu P1, N1, P2 un N2 latenču vidējās vērtības saīsinājās abās pacientu grupās un tieši vecāko pacientu grupā ( $p < 0,005$ ).



3.5. tabula

**Dzirdes izraisīto garozas potenciālu komponenta P1 vidējās latenču vērtības milisekundēs (ms) kontrolgrupai (N), jaunāko pacientu grupai (JPG) un vecāko pacientu grupai (VPG) 65, 70 un 75 dB signāla intensitātē**

Grupa	Pētījuma grupa		P1 65 dB	P1 70 dB	P1 75 dB
Kontrolgrupa	N	Vidējais	64,48	60,45	56,39
		Standartnovirze	5,04	4,06	5,01
Pacienti	JPG	Vidējais	75,66	67,77	60,65
		Standartnovirze	6,28	6,47	5,67
	VPG	Vidējais	74,33	68,32	62,92
		Standartnovirze	8,51	8,16	8,11

3.6. tabula

**Dzirdes izraisīto garozas potenciālu komponenta N1 vidējās latenču vērtības milisekundēs (ms) kontrolgrupai (N), jaunāko pacientu grupai (JPG) un vecāko pacientu grupai (VPG) 65, 70 un 75 dB signāla intensitātē**

Grupa	Pētījuma grupa		N1 65 dB	N1 70 dB	N1 75 dB
Kontrolgrupa	N	Vidējais	83,24	78,47	73,32
		Standartnovirze	5,05	3,75	2,80
Pacienti	JPG	Vidējais	111,11	95,78	85,78
		Standartnovirze	13,56	9,23	8,01
	VPG	Vidējais	103,69	93,58	85,21
		Standartnovirze	14,32	11,34	9,88

Komponenta P3 latenci signāla intensitātes palielināšanās ietekmēja vismazāk. Palielinot stimula intensitāti, komponenta P3 latences vidējā vērtība statistiski ticami nemainās jaunākā vecuma pacientiem — no 359,89 ms 65 dB signāla intensitātes līmenī līdz 337,57 ms 75 dB līmenī ( $p < 0,001$ ) un kontrolgrupas subjektiem (no 293,35 ms 65 dB signāla intensitātes līmenī līdz 282,86 ms 75 dB līmenī ( $p < 0,001$ )), turpretī vecāko pacientu grupā P3 latences vidējā vērtība saīsinājās statistiski ticami — no 354,55 ms 65 dB signāla intensitātes līmenī līdz 322,78 ms 75 dB līmenī ( $p < 0,001$ ).

Pēc dispersiju analīzes (ANOVA) secinājām, ka komponenta P1 vidējā latence starp visām pētījuma grupām atšķiras statistiski ticami ( $F(2,96) = 13,87$ ;  $p < 0,001$ ) un komponenta N1 latences vidējās vērtības visām pētījuma grupām atšķiras statistiski ticami ( $F(2,96) = 34,97$ ;  $p < 0,001$ ).

Izmantojot LSD *Post-hoc* analīzi, secinājām, ka komponenta P1 latence kontrolgrupai atšķiras no JPG un VPG statistiski ticami ( $p < 0,001$ ), bet JPG no VPG neatšķiras statistiski ticami ( $p = 0,72$ ).

### ***Dzirdes izraisīto garozas potenciālu komponentu latences, signālu uztverot troksnī***

Datu statistiskā analīze parādīja gan to, ka trokšņa ietekmē visi komponenti neizmainās vienādi, gan arī to, ka izmaiņas starp pētījuma grupām atšķiras, lai gan CAEP komponentu latences pagarinājās visiem komponentiem.

CAEP komponentu P1 un N1 latences pagarinās, uztverot signālu troksnī. Komponenta P1 vidējā latence troksnī starp visām pētījuma grupām atšķiras statistiski ticami ( $F(2,95) = 11,94; p < 0,001$ ).

Izmantojot LSD *Post-hoc* analīzi, secinājām, ka komponenta P1 latence troksnī kontrolgrupai (N) no jaunāko pacientu grupas (JPG) un vecāko pacientu grupas (VPG) atšķiras statistiski ticami ( $p < 0,001$ ), bet JPG no VPG neatšķiras statistiski ticami ( $p = 0,54$ ): kontrolgrupai tā bija ievērojami mazāka nekā abām pacientu grupām, bet abu pacientu grupām troksnis P1 latenci pagarināja līdzīgi.

Dispersiju analīze parādīja, ka komponenta N1 latences troksnī vidējās vērtības visām pētījuma grupām atšķiras statistiski ticami ( $F(2,95) = 10,63; p < 0,001$ ). Izmantojot LSD *Post-hoc* analīzi, lai noteiktu atšķirības starp grupām, secinājām, ka komponenta N1 latence kontrolgrupai atšķiras no JPG un VPG statistiski ticami ( $p < 0,001$ ), bet JPG no VPG neatšķiras statistiski ticami ( $p = 0,30$ ). Izmantojot LSD *Post-hoc* analīzi, secinājām, ka komponenta N1 latence troksnī kontrolgrupai atšķiras no jaunāko un vecāko pacientu grupas statistiski ticami ( $p < 0,001$ ), bet JPG no VPG neatšķiras statistiski ticami ( $p = 0,89$ ): kontrolgrupai tā bija ievērojami mazāka nekā abām pacientu grupām, savukārt troksnis N1 latenci abām pacientu grupām pagarināja līdzīgi. Pēc dispersiju analīzes (ANOVA) secinājām, ka komponenta P2 latences vidējā vērtība visām pētījuma grupām atšķiras statistiski ticami ( $F(2,96) = 10,41; p < 0,001$ ), arī komponenta P2T vidējā latence troksnī visām pētījuma grupām atšķiras statistiski ticami ( $F(2,95) = 12,26; p < 0,001$ ).

Izmantojot LSD *Post-hoc* analīzi, lai noteiktu atšķirības starp grupām, secinājām, ka P2 latence N grupai no JPG un VPG atšķiras statistiski ticami ( $p < 0,001$ ), bet JPG no VPG neatšķiras statistiski ticami ( $p = 0,47$ ). Rezultāti liecina, ka troksnis būtiski pagarina komponenta P2 latenci visās pētījuma grupās, bet lielākā mērā un līdzīgi — abās pacientu grupās.

Pēc dispersiju analīzes (ANOVA) secinājām gan to, ka komponenta N2 latences vidējā vērtība visām pētījuma grupām atšķiras statistiski ticami ( $F(2,96) = 62,42; p < 0,001$ ), gan arī to, ka komponenta N2 vidējā latence troksnī visām pētījuma grupām atšķiras statistiski ticami ( $F(2,95) = 6,86; p < 0,001$ ).

Izmantojot LSD *Post-hoc* analīzi, secinājām, ka N2 latence, klausoties signālu troksnī un bez trokšņa, kontrolgrupai (N) no jaunāko pacientu grupas (JPG) un vecāko pacientu grupas (VPG) atšķiras statistiski ticami ( $p < 0,001$ ), bet savstarpēji JPG no VPG neatšķiras statistiski ticami ( $p = 0,47$ ). Troksnis

būtiski pagarina komponenta N2 latenci visās pētījuma grupās, bet lielākā mērā un līdzīgi — abās pacientu grupās.

CAEP komponenta P3 latence pie signāla troksnī pagarināta abām pacientu grupām un kontrolgrupai. Salīdzinot ar citiem komponentiem, troksnis komponenta P3 latenci ietekmēja visievērojamāk. Pēc dispersiju analīzes (ANOVA) secinājām, ka komponenta P3 troksnī latences vidējā vērtība visām pētījuma grupām atšķiras statistiski ticami ( $F(2,96) = 113,35; p < 0,001$ ). Tāpat pēc dispersiju analīzes (ANOVA) secinājām, ka komponenta P3 latenču starpība, uztverot signālu troksnī (P3T) un bez trokšņa, vidējā vērtība starp visām pētījuma grupām atšķiras statistiski ticami ( $F(2,95) = 137,18; p < 0,001$ ).

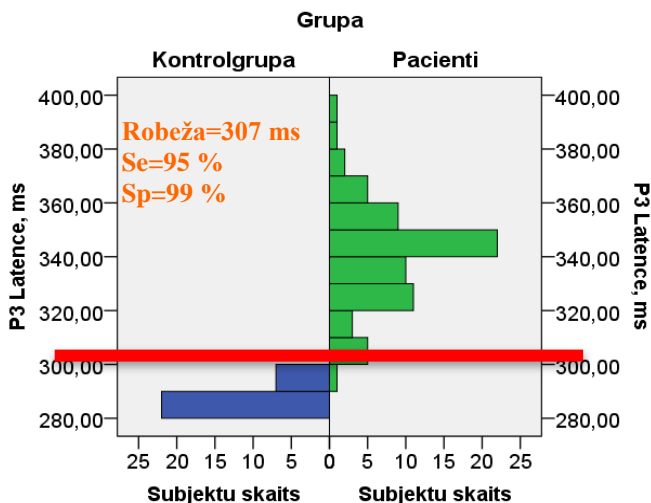
Izmantojot LSD *Post-hoc* analīzi, lai noteiktu grupu atšķirības, secinājām, ka P3 latences kontrolgrupai (N) no jaunāko pacientu grupas (JPG) un vecāko pacientu grupas (VPG) atšķiras statistiski ticami ( $p < 0,001$ ), turklāt arī P3 latences JPG no VPG atšķīrās statistiski ticami ( $p = 0,04$ ).

Izmantojot LSD *Post-hoc* analīzi, lai noteiktu grupu atšķirības, secinājām, ka komponenta P3 latence troksnī atšķiras statistiski ticami N grupai no JPG un VPG ( $p < 0,001$ ), bet JPG no VPG neatšķiras statistiski ticami ( $p = 0,08$ ).

### 3.3.2. CAEP komponentu robežvērtības

Kontrolgrupas un pacientu grupu dzirdes izraisīto garozas potenciālu komponentu robežvērtību noteikšanai izmantotas ROC līknes.

Mūsu pētījuma rezultātu analīze parādīja, ka visjutīgākais CAEP mērījums ir komponenta P3 latence. Pēc ROC līknes analīzes secinājām, ka P3 robežvērtība kontrolgrupai un abām pacientu grupām ir 304,77 ms pie 95 % sensitivitātes un 99 % specifiskuma (3.2. attēls), bet laukums zem līknes  $AUC = 0,99$  ( $p < 0,001$ ).



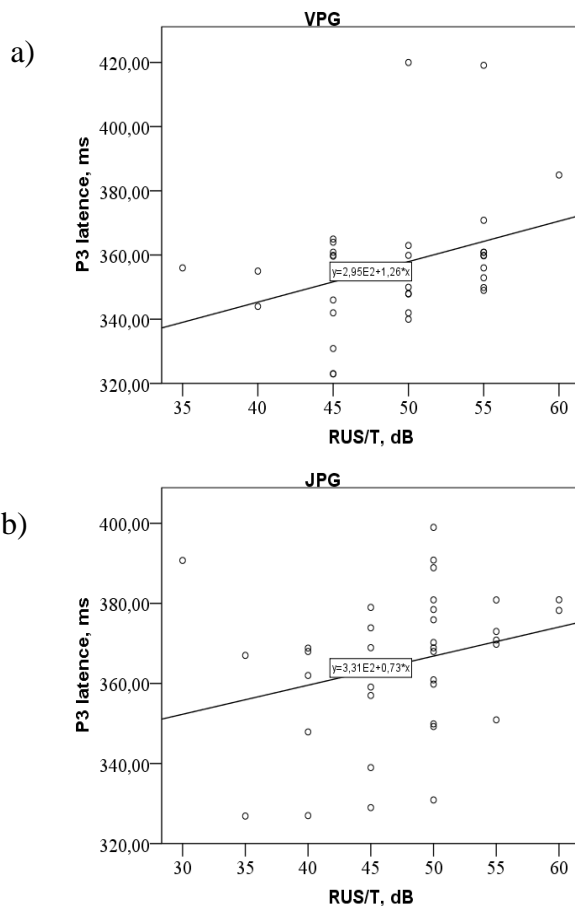
**3.2. attēls. Dzirdes izraisīto garozas potenciālu komponenta P3 robežvērtība kontrolgrupai un pacientu grupām (atzīmēta ar sarkanu horizontālu līniju).**

Otrs jutīgākais mērījums pēc ROC līknes analīzes bija komponenta N2 latence, kuras robežvērtība kontrolgrupai un abām pacientu grupām ir 220,23 ms pie 90 % sensitivitātes un 98% specifiskuma, laukums zem līknes  $AUC = 0,81$  ( $p < 0,001$ ). ROC līknes analīze parādīja, ka P1 robežvērtība kontrolgrupai un abām pacientu grupām ir 64,8 ms pie 62 % sensitivitātes un 90 % specifiskuma laukums zem līknes  $AUC = 0,81$  ( $p < 0,001$ ). Pēc ROC līknes analīzes secinājām, ka komponenta N1 robežvērtība kontrolgrupai un pacientiem ir 82,06 ms pie 88 % sensitivitātes un 73 % specifiskuma, laukums zem līknes  $AUC = 0,93$  ( $p < 0,001$ ), komponentam P2 robežvērtība kontrolgrupai un abām pacientu grupām ir 138,66 ms pie 61 % sensitivitātes un 90 % specifiskuma, laukums zem līknes  $AUC = 0,80$  ( $p < 0,001$ ).

### 3.3.3. CAEP latenču korelācijas ar runas audiometrijas rezultātiem

Asociācija starp dzirdes izraisīto garozas potenciālu komponentu P1, N1, P2, N2 un P3 latenču, runas uztveres sliekšņa un dihotisko testu vidējām vērtībām tika izvērtēta, izmantojot Spīrmena koeficienta korelāciju analīzi. Tika analizētas 24 korelācijas, no kurām sešas bija pozitīvas. Spīrmena koeficienta korelāciju analīze uzrādīja vidēji ciešu un statistiski ticamu korelāciju starp komponenta P3 latenci un runas uztveres sliekšni (RUS) ( $r_s = 0,35$ ;  $p < 0,05$ ) kontrolgrupā.

Pēc Spīrmena korelāciju koeficienta analīzes secinājām, ka starp runas uztveres sliekšni troksnī (RUS/T) un CAEP komponenta P3 latenci troksnī pastāv statistiski ticama korelācija vecāko pacientu grupai ( $r_s = 0,35$ ;  $p < 0,05$ ) un jaunāko pacientu grupai ( $r_s = 0,36$ ;  $p < 0,001$ ) (3.3. attēls).



**3.3. attēls. Dzirdes izraisīto garozas potenciālu komponenta P3 latence troksnī (P3T) un runas uztveres sliekšnis troksnī (RUS/T) vecāko pacientu grupai (VPG) (a) un jaunāko pacientu grupai (JPG) (b).**

Pēc Pīrsona korelācijas koeficienta analīzes secinājām, ka starp dihotisko vārdu uztveri (DV) un komponenta P3 latenci troksnī (P3T) jaunāko pacientu grupā nepastāv statistiski ticama korelācija ( $p = 0,34$ ). Spīrmena korelācijas koeficienta analīze parādīja, ka starp dihotisko vārdu testa (DV) un

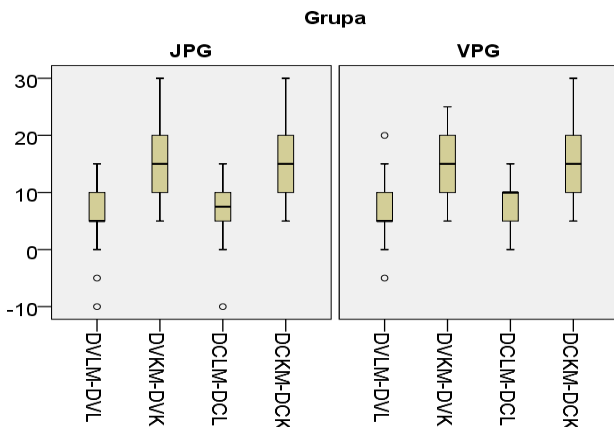
komponenta P3 latenci troksnī (P3T) vecāko pacientu grupu nepastāv statistiski ticama korelācija ( $p = 0,60$ ). Šajā gadījumā statistiski ticamas korelācijas nepastāvēšana liecina par klīniski pozitīvu atradi.

### 3.4. Runas audiometrijas rezultāti pēc medikamentozās terapijas

Izmantojot atkarīgu izlašu  $t$ -testa analīzi, secinājām, ka dihotisko vārdu testa (DV) un dihotisko ciparu vārdu testa (DC) pareizo atbilžu skaits abām pacientu grupām pēc terapijas palielinājās statistiski ticami ( $p < 0,001$ ).

Lai gan dihotiskā runas uztvere ar labo ausi salīdzinājumā ar kreiso ausi pēc terapijas abām pacientu grupām saglabājas statistiski ticami labāka ( $p < 0,001$ ) dihotisko ciparu vārdu testā salīdzinājumā ar rezultātu dihotisko vārdu testā, labās auss uztveres pārsvars pēc terapijas samazinājās.

Atbilstoši biseriālā koeficienta analīzei (3.4. attēls) secināts, ka abās pacientu grupās dihotisko ciparu vārdu uztvere pēc terapijas ievērojami uzlabojās ar kreiso ausi un labo ausi — rezultātu starpība starp pareizi dzirdēto vārdu skaitu bija liela gan kreisajai ausij (DCKM-DCK;  $r = 0,80$ ;  $p < 0,001$ ), gan labajai ausij (DCL un DCLM-DCL;  $r = 0,54$ ;  $p < 0,001$ ).



3.4. attēls. Dihotiskās runas uztvere labajai un kreisajai ausij pirms terapijas DC testā un DV testā un pēc terapijas DC testā (DC M) un DV testā (DV M) jaunāko pacientu grupai (JPG) un vecāko pacientu grupai (VPG).

Pēc biseriālā koeficienta analīzes secinājām, ka abās pacientu grupās dihotisko vārdu uztvere pēc terapijas būtiski uzlabojās ar abām ausīm — lielu starpību starp pareizi dzirdēto vārdu skaitu konstatējām kreisajai (DVKM-DVK; ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,001$ )) un labajai ausij (DVLM-DVL; ( $r = 0,76$ ;  $p < 0,001$ )).

### 3.5. CAEP mērījumu rezultāti pēc medikamentozās terapijas

Pēc medikamentu lietošanas dzirdes izraisīto garozas potenciālu (CAEP) komponentu P1, N1, P2 latences saīsinājās jaunāko pacientu grupā un vecāko pacientu grupā ( $p < 0,001$ ). CAEP komponentu latenču dinamika pēc terapijas bija līdzīga visos skaņas intensitātes līmeņos (3.7. tabula).

Pēc dispersiju analīzes (ANOVA) secinājām, ka komponenta P3 vidējā latence pēc terapijas (P3 M) salīdzinājumā ar latenci pirms terapijas (P3) saīsinājās statistiski ticami gan jaunāko pacientu grupai ( $F = 33,40$ ;  $p < 0,001$ ), gan vecāko pacientu grupai ( $F = 2,64$ ;  $p = 0,04$ ).

3.7. tabula

#### CAEP komponentu P1, N1, P2 latences jaunāko pacientu grupai (JPG) un vecāko pacientu grupai (VPG) pirms un pēc medikamentozās terapijas

Pētījuma grupa		N1	N1M	P1	P1 M	P2	P2 M	P3	P3 M
JPG	Vidējā vērtība (ms)	95,78	85,08	67,77	59,88	141,08	130,08	344,60	342,87
	Standarta novirze	9,23	7,82	6,47	3,87	7,92	4,61	19,71	19,89
VPG	Vidējā vērtība (ms)	93,58	86,71	68,32	58,94	142,51	130,42	336,84	332,33
	Standarta novirze	11,34	8,17	8,16	5,73	10,36	6,45	18,02	16,76

## 4. DISKUSIJA

Promocijas darbā atspoguļots ilglaicīgs pētījums — vairāk nekā piecu gadu laikā veikti psihoakustiskie un elektrofizioloģiskie izmeklējumi. Sākuma posmā tika veikta runas audiometrija un sākti dzirdes izraisīto potenciālu izmeklējumi cilvēkiem ar normālu dzirdi. Iegūstot pieredzi, pilnveidojām metodiku, pēc tam veicām mērījumus cilvēkiem ar dzirdes traucējumiem.

Centrālās dzirdes funkcijas izvērtēšanai Latvijā tika reģistrēts mūsu izstrādāts patents (LV14096).

### 4.1. Runas audiometrija

#### 4.1.1. Runas uztveres sliekšnis

Jau vairākus gadu desmitus lietotā psihoakustiskā metode — runas audiometrija — saglabājas kā pamatmetode centrālās dzirdes izvērtēšanā (Broadbent, 1954; Jerger, 1998; Keith 1995; Musiek et al., 1983; Cameron et al., 2011).

Runas uztveres sliekšņa testos izmantojām ikdienas sarunvalodai raksturīgu runas formu (Brown et al., 2010), izmantojot teikumus (Divenyil et al., 2005; Cameron & Dillon, 2007a).

Šā pētījuma ietvaros runas audiometrijas testi tika veidoti tā, lai to rezultāti būtu vērtējami un salīdzināmi, ņemot vērā starptautisko pieredzi (Plomp, 1976; Nilsson, 1994; Lee & Humes, 1993; Cameron & Dillon, 2008). Tas ir svarīgi skaitliski mazu tautu valodām, jo šie testi tiks lietoti nelielām cilvēku grupām.

Centrālās dzirdes funkciju iespējams precīzāk izvērtēt, modulējot klausīšanās apstākļus (Gelfand et al., 1988; Helfer & Freyman, 2008), tāpēc runas uztveres mērījumus veicām arī maskējošā troksnī. Lai izvairītos no neprecizitātes mērījumos un līdz ar to rezultātu izvērtēšanā, maskējošais troksnis tika atskaņots fiksētā skaņas stipruma līmenī 60 dB, jo psihoakustiskās metodes procedūra ietekmē testa rezultātu precizitāti. Tādējādi mūsu rezultāti bija līdzīgi citu autoru darbiem (Nilsson et al., 1994; Harris et al., 2009).

Mūsu pētījumā noteicām, ka jaunāko pacientu grupā un vecāko pacientu grupā bija augstāks runas uztveres sliekšnis (attiecīgi 42,36 dB, SD = 7,07 un 43,18 dB, SD = 7,27) salīdzinājumā ar kontrolgrupu (18,28 dB, SD = 2,42).

Nosakot runas uztveres sliekšni (RUS) troksnī, kontrolgrupai tas palielinājās nenozīmīgi (20,86 dB, SD = 1,92) salīdzinājumā ar RUS bez trokšņa. Turpretī RUS troksnī statistiski ticami paaugstinājās jaunāko pacientu



grupā (47,43 dB, SD = 6,73) un vecāko pacientu grupā (49,24 dB, SD = 5,61), kas liecina par centrālās dzirdes traucējumiem.

Centrālās dzirdes funkciju padziļināti raksturo starpība starp runas uztveres sliekšni bez trokšņa un maskējošā troksnī (Moore, 2006; Cameron & Dillon, 2007b).

Kontrolgrupā runas uztveres sliekšņa starpība troksnī un bez trokšņa (S/T) bija 2,59 dB (SD = 3,44). Līdzīgu S/T vērtību uzrādījuši zviedru HINT, kurā vidējais S/T bija 3,0 dB ar standartnovirzi 1,1 dB (Hällgren et al., 2001), un amerikāņu angļu HINT, kurā vidējais S/T bija 2,9 dB ar standartnovirzi 0,78 dB (Nilsson et al., 1994).

Runas uztveres sliekšnis troksnī un bez trokšņa cilvēku grupā ar dzirdes traucējumiem korelēja ar Hagermana (1982) pētījuma (8,1 dB) un Kameruna *et al.* (2005) (6,2 dB) pētījumu rezultātiem.

Cieša korelācija starp augsto frekvenču sensoneirālu dzirdes pazemināšanos un runas uztveres sliekšni nav atrasta, kas norāda, ka nozīme ir ne tikai ar novecošanos saistītajam dzirdes pasliktināšanās procesam (Yonan & Sommers, 2000; Pilotti et al., 2001; Pilotti & Beyer, 2002). Tas apstiprinājās arī mūsu pētījumā — runas uztvere troksnī mūsu pētījumā bija pasliktināta arī gados jaunāko pacientu grupas dalībniekiem.

#### 4.1.2. Dihotiskās runas uztveres raksturojums

Mūsu darbā izveidojām arī dihotisko vārdu un ciparu vārdu testus latviešu valodā, kas adaptēti pēc līdzīgas metodes angļu valodā (Broadbent, 1954; Musiek, 1983). Divu veidu lingvistiski atšķirīgu vārdu testi tika izmantoti tam, lai noteiktu kognitīvo aspektu, izvērtējot runas stimula ietekmi centrālās dzirdes procesā.

Dihotiskie testi pēc labi dzirdošo kontrolgrupas subjektu testu rezultātiem tika izveidoti tā, lai būtu viegli izvērtējami. Kontrolgrupas rezultāti atbilst normālai dihotiskai runas uztverei. Neliels labās auss pārsvars tika uzskatīts par normālu dzirdes funkciju atbilstoši dzirdes ceļa anatomijai un fizioloģijai (Kimura, 2011).

Mūsu pētījumā secinājām, ka dzirdes dihotisko stimulu īpašības ietekmē runas uztveres rezultātu. Dihotisko ciparu vārdu uztvere kontrolgrupas subjektiem bija augsta bet pacientu grupās rezultāti bija ievērojami vājāki.

Mūsu pētījuma dihotisko pārbažu rezultāti liecina par ievērojami pazeminātu centrālās dzirdes funkciju pacientu grupām salīdzinājumā ar kontrolgrupu, kas līdzinājās *Musiek* (1983) un *Kimura* (2011) rezultātiem, kuri dihotiskās runas uztveres testus uzskata par vissensitīvākajiem centrālās dzirdes deficīta diagnostikā. *Musiek & Chermak* (2007) rekomendē dihotiskās runas uztveres testus kā centrālās dzirdes funkcijas izvērtēšanas obligātu sastāvdaļu.

Mūsu pētījuma rezultāti iezīmēja divas galvenās atrades. Abās pacientu grupās dihotiskā uztvere bija vājāka salīdzinājumā ar kontrolgrupu. Statistiski ticami lielāks pareizo atbilžu skaits bija no labās auss visās pētījuma grupās. Šī attiecība saglabājās abiem lingvistiski atšķirīgajiem dihotisko testu veidiem. Pareizi saklausītu vārdu skaits bija lielāks ciparu vārdu testā salīdzinājumā ar vārdu testu visās pētījuma grupās. Šie rezultāti liecina, ka dihotiskās uztveres spējas būtiski ietekmē arī dihotisko stimulu lingvistiskais saturs.

Binaurālās dzirdes traucējumus uzskata par nozīmīgu centrālās dzirdes disfunkcijas simptomu, kuru izcelsmi saista ar izmaiņām signāla analīzes procesā centrālajā dzirdes segmentā (Hällgren et al., 2001; Freigang et al., 2011). Arī Rouns *et al.* (2006), lietojot dihotisko vārdu uztveres testu, secināja, ka labās auss pārsvars cilvēkiem ar dzirdes traucējumiem ir lielāks (vidēji 22 %) salīdzinājumā ar jauniem labi dzirdošiem cilvēkiem (vidēji 9 %), kas atbilst mūsu pētījuma rezultātiem. Dihotiskajos testos nepieciešamas kognitīvās spējas, kas saistītas ar tajā izmantoto valodas materiālu. Arī Hällgren *et al.* (2001) uzskata, ka akustiskā signāla īpašību sarežģītība ietekmē uztveri. Mūsu pētījuma rezultāti parādīja, ka dzirdes traucējumi līdzīgi skar gan jaunākus, gan gados vecākus pacientus. Tas norāda, ka signāla pārvadīšanas traucējumi starp puslodēm nav saistīti vienīgi ar novecošanās radītajām funkciju pārmaiņām.

Dzirdes psihoakustiskās izmeklēšanas metodēm ir ierobežojumi, jo runas uztveri ietekmē kognitīvie un valodas faktori. Lai mazinātu to ietekmi uz dzirdes pārbaudes rezultātu, mēs pētījām centrālās dzirdes procesu elektrofizioloģiskā aspektā, izmantojot dzirdes izraisītos garozas potenciālus, analizējām korelācijas starp psihoakustiskajiem testiem un dzirdes izraisītajiem garozas potenciāliem.

## **4.2. Dzirdes izraisītie garozas potenciāli**

### **4.2.1. Skaņas stimulu īpašību ietekme uz dzirdes izraisītajiem potenciāliem**

Mūsu pētījumā izveidojām diagnostiski informatīvu dzirdes izraisīto garozas potenciālu mērījumu procedūru. Ar elektrofizioloģisko metodi dzirdes funkciju iespējams izmeklēt selektīvāk, samazinot subjektīvos faktorus salīdzinājumā ar runas audiometriju, kuras rezultātu ietekmē dzirdes funkcijā iesaistītās struktūras kopā ar kognitīvo funkciju.

CAEP metodes svarīga priekšrocība ir signāla uztvere pasīvā klausīšanās veidā — bez uzmanības signālam audioaustiņās, kas samazina subjektīvo faktoru (motivācija, atmiņa) ietekmi.

Agrīnos CAEP komponentus P1, N1, P2 un N2 neietekmē uzmanība (Näätänen, 1999, 2009), tāpēc mērījumus veicām pasīvajā klausīšanās veidā — bez uzmanības uz signālu, kas izslēdz selektīvo uzmanību un mazina kognitīvo funkciju ietekmi.

Palielinot stimula intensitātes līmeni, CAEP komponentu P1, N1, P2, N2 latences saīsinājās, klausoties signālu bez maskējošā trokšņa (Martin & Stapells, 2005).

Dzirdes izraisīto garozas potenciālu elektroфизиoloģiskās atbildes līknē dominēja negatīvais komponents N1, kas atspoguļo sensitivitāti akustiskā kairinātāja klātbūtnē (Hyde, 1997; Näätänen & Picton, 1987). Mūsu rezultāti liecina, ka komponenta N1 latence bija visjutīgākā pret stimula intensitātes izmaiņām. N1 latence ievērojami saīsinājās, palielinot stimula intensitāti, kas līdzinās *Näätänen & Winkler (1999)*, *Bell et al. (2010)*, *Billings et al. (2011)* rezultātiem, kuri N1 komponentu uzskata par svarīgu indikatoru tam, ka skaņas signāls ir uztverts centrālajā nervu sistēmā.

Mūsu pētījumā komponenta N1, kā arī komponenta P2 amplitūda bija liela, kas līdzinās atradei pētījumos pieaugušiem cilvēkiem, lietojot kompleksu toņu stimulus (Eēponienē et al., 2008).

Mūsu pētījumā CAEP agrīno komponentu P1, N1, P2 latences kontrolgrupai atšķīrās no abām pacientu grupām, kurām tās bija garākas, turklāt savstarpēji mazāka atšķirība bija starp jaunāko pacientu grupu un vecāko pacientu grupu. Gados vecākajiem pacientiem šo CAEP komponentu latences bija garākas nekā gados jaunākajiem.

Komponenta N2 amplitūda līdz ar vecumu samazinājās, bet aktīvajā paradigmā N2 amplitūda palielinājās (Näätänen & Picton, 1987). N2 amplitūdas samazināšanos pieaugušo vecumā saista ar sekojošā pozitīvā komponenta P3 amplitūdas palielināšanos līdz ar gadiem.

Līdzīgi rezultāti iegūti, lietojot zemas frekvences tonālos stimulus, kas izraisa lielākas N1 un P2 komponentu amplitūdas nekā augsto frekvenču toņi (Harris et al., 2008). Zemfrekvenču skaņas labāk aktivizē garozas virspusējās daļas un izraisa lielāku amplitūdu garozas atbildēs nekā augstfrekvenču skaņas, lietojot elektrodus uz skalpa virsmas. Tomēr signāla frekvence nav vienīgais faktors, kas ietekmē CAEP komponentu amplitūdu. Komponenta P1 amplitūda pieaugušajiem parasti ir maza. Pēc tā seko lielas amplitūdas negatīvas polaritātes komponents N1. To izskaidro ar P1 fāzes beigšanos pirms negatīvā N1 (Ponton et al., 2002).

Komponenta N1 amplitūda būtiski nemainās līdz ar vecumu, tas ģenerējas ar lielu amplitūdu dažādās elektrodu lokalizācijās uz skalpa dažādos vecumos (Mueller et al., 2008). Stimula uztveri un identifikāciju līdzīgi kā N1 atspoguļo komponents P2 (Eēponiene et al., 2008). Komponenti P2 un N2 ģenerējas laterālāk no viduslīnijas, pieaugot vecumam (Raz, 2005). Gados vecākiem cilvēkiem, kas nesūdzas par dzirdes traucējumiem, komponenta N1 un P2 latences būtiski neatšķiras no labi dzirdošiem jaunākā vecuma

pieaugušajiem (Sörös et al., 2009; Pekkonen et al., 1995). Tas norāda, ka novecošanās obligāti neasociējas ar izsaukto potenciālu N1 un P2 pagarinātu atbildi, sevišķi, ja nav subjektīvu sūdzību par dzirdes traucējumiem. Mūsu pētījumā N1 un P2 latenču vērtības bija lielākas abām pacientu grupām, salīdzinot ar kontrolgrupas subjektiem. Tas liecina, ka CAEP komponentu N1 un P2 novēlotas latences norāda par traucējumiem centrālajā dzirdes funkcijā, ko apstiprina citi pētījumi (Martin & Stapells, 2005; Sussman et al., 2006).

Pie kompleksiem stimuliem, klausoties pasīvā veidā, dzirdes izraisīto garozas potenciālu latences starp grupām atšķirās. Savukārt aktīvā un pasīvā skaņu uztvere un diskriminācija pieaugušajiem dažādos vecumos ir līdzīga, par ko liecina komponentu P1, N1 un P2 latenču līdzīgās pārmaiņas (Kujala et al., 2007). Komponenti N2 ir mazāk pētīti, tam netiek piešķirta liela nozīme. Mūsu pētījumā N2 bija negatīvas amplitūdas (ap 2  $\mu$ V) komponents, kura latenci ievērojami pagarināja troksnis. N2 amplitūda palielinājās, klausoties aktīvi, līdzīgi kā komponentam P3. Atkārtojot mērījumus, vienādas intensitātes stimulu izraisīto potenciālu viļņu amplitūdas bija mazākas nekā pirmajā mērījumā ar identisku stimulu. To izskaidro ar sensoro barjeru, kuras dēļ ģenerējas vājāka atbilde uz nākamo stimulu, parādoties atipiskiem un mazākas amplitūdas viļņiem un neirofizioloģiskajiem mehānismiem, kas atbild par informācijas plūsmas kavēšanu (He et al., 2008).

Rezultāti liecina, ka līkņu morfoloģiju ievērojami ietekmē troksnis, bet mazāk — stimula intensitāte. Atsevišķu CAEP komponentu latences signāla īpašības ietekmē atšķirīgi. Agrīno komponentu P1, N1, P2 un N2 latences nozīmīgāk par troksni pagarina signāla intensitāte. Lai gan pagarinājās visas CAEP komponentu latences, vismazāk troksnis ietekmēja P1, bet ievērojami — P3. Vislielākā trokšņa ietekme, pagarinot P3 latenci, bija pacientu grupās un tieši jaunāko pacientu grupā.

Mūsu rezultāti parāda, ka maskējošā troksnī, signālam konkurējot ar troksni, pagarinās dzirdes izraisīto garozas potenciālu latences, kas atspoguļo garozas neironu populācijas aktivitāti uz stimula maiņu. Tas liecina, ka dzirdes traucējumus šajos gadījumos vairāk ietekmē signāla un trokšņa attiecība nekā stimula intensitātes līmenis (Billings et al., 2009).

Mūsu rezultāti liecina, ka CAEP komponentu latences un amplitūdas ietekmēja stimula īpašības — skaņas signāla intensitāte un frekvence, kā arī uzmanība uz stimulu, maskējošais troksnis, elektrodu novietojums uz skalpa.

#### **4.2.2. CAEP komponenta P3 raksturojums**

CAEP komponenta P3 morfoloģija, reaģējot uz skaņas signālu, mūsu pētījuma grupu dalībniekiem — labi dzirdošu cilvēku kontrolgrupai un abām pacientu grupām — atšķirās.

CAEP komponenta P3 mērvērtumi tika veikti, klausoties aktīvi. Mūsu rezultāti pierāda, ka P3 amplitūdu palielina uzmanība — aktīva klausīšanās, uzmanīgi klausoties signālu un skaitot atšķirīgos toņus. Zināms, ka uzmanības piesaistīšana pastiprina atmiņas funkciju. Uzmanības resursi nepieciešami arī, lai varētu uztvert noteiktus skaņas objektus starp daudziem citiem (Zaltz et al., 2002). Mūsu rezultāti līdzīgi *Polish* (2007), *Näätänen* (2011) ziņojumiem liecina, ka CAEP komponenta P3 ģenerēšanā uzmanības mehānismiem ir būtiska nozīme, tie palielina komponenta P3 amplitūdu, bet samazina tā latenci visās pacientu grupās.

Komponenta P3 latencei nav atrasta korelācija ar vecuma grupu, kas liecinātu, ka P3 latence izmainītos proporcionāli gadiem. Arī citos pētījumos nav atrasta korelācija starp komponenta P3 latenci un signāla un trokšņa līmeni vecākiem cilvēkiem, salīdzinot ar jauniem cilvēkiem, kas atspoguļojas arī mūsu pētījumā. *Brown et al.* (1983) dzirdes izraisīto garozas potenciālu rezultāti liecina, ka komponenta P3 latences garākas ir cilvēkiem vecumā pēc 65 gadiem, bet vēlākajos pētījumos tas nav apstiprinājies (*Brown et al.*, 2010).

Kompleksa skaņas signāla analīzei nepieciešams lielāks uztveres laiks, lai aktivizētu iesaistītās šūnas, tas ietekmē komponenta P3 latenci. *Mueller et al.* (2008) pētījumos secinājuši, ka šie procesi norisinās somatosensorajā un somatosensorajā garozā un blakus frontālajā, parietālajā un temporālajā daivā, kas saistītas ar skaņas stimula analīzi un uztveres ātrumu.

Klausoties aktīvi, izmeklējamajam subjektam dots uzdevums, piemēram, skaitīt atšķirīgos stimulus, lai aktivizētu uzmanību akustiskajam stimulam. Maksimālo P3 atbildi iegūst no elektrodiem, kas novietoti laterālāk no galvas viduslīnijas — no parietālajiem skalpa elektrodiem (*Freitag et al.*, 2011). Mūsu pētījumā — laterāli no Cz, t. i., pozīcijā C3 un C4. Šī tendence galvenokārt bija novērojama gados vecākajiem pacientiem. Signāla ģenerēšanās lokalizācijas izmaiņu, pieaugot vecumam, var izskaidrot ar centrālās dzirdes funkcijā iesaistītās garozas zonas paplašināšanos uz asociatīvo saistību palielināšanās rēķina. Tas atbilst runas uztveres pētījumu rezultātiem, kas liecina, ka nepilnīgu runas uztveri kompensē asociatīvā uztvere (*Yeung & Wong*, 2007; *Polich*, 2007).

Dzirdes izraisīto garozas potenciālu mērvērtumi ar skalpa elektrodu palīdzību atspoguļo galvas virsmas aktivitātes summa, kuru daļēji veido arī piegulošie smadzeņu garozas slāņi (*Näätänen & Picton*, 1987). Izraisīto potenciālu generatori dzīves laikā nedaudz izmainās. Par to liecina pīķu amplitūdu lieluma atkarība no elektrodu lokalizācijas uz skalpa dažādās vecumgrupās (*Bellis*, 2003).

Vēlīnajam komponentam P3 raksturīgas noteiktas atšķirības amplitūdā dažādās vecumgrupās. P3 amplitūda lielāka jauniem cilvēkiem nekā vecākiem cilvēkiem un bērniem (*Polich*, 1996). Mūsu pētījuma rezultāti ir līdzīgi: komponents P3 ar lielāku amplitūdu ir kontrolgrupā normāli dzirdošajiem un

gados jaunākajiem pacientiem, savukārt P3 latences pagarinātas jaunāko pacientu grupā un vecāko pacientu grupā, kas asociējas ar dzirdes traucējumiem.

P3 komponenta amplitūdas un latences tiek asociētas ar skaņas stimula īpašībām, uzmanību un smadzeņu enerģiju, kas nepieciešama operatīvajai atmiņai (Nieuwenhuis et al., 2005; Martin et al., 2005). P3 latences, aktīvi klausoties kompleksu signālu, galvenokārt saīsinās normāli dzirdošajiem, mazākā mērā — gados jaunākajiem pacientiem. Turpretī vecāko pacientu grupā uzmanības palielināšana komponenta P3 latenci neietekmē vai pat pagarina. Mūsu pētījumā, klausoties bez uzmanības uz stimulu, komponenta P3 amplitūdas bija mazākas, atsevišķos gadījumos — grūti identificējamās. Mūsu rezultāti norāda, ka P3 komponents atspoguļo mazāk automātisko, bet galvenokārt kognitīvo funkciju, kas sakrīt ar daudzu pētījumu rezultātiem. Komponenta P3 latenci galvenokārt pagarina troksnis, mazākā mērā — signāla intensitāte (Naatanen et al., 2011, Polich, 2007). Visievērojamākā trokšņa ietekme, pagarinot P3 latenci, mūsu pētījumā konstatēta pacientu grupās un tieši jaunāko pacientu grupā.

Pētot saistību starp signāla uztveri un dzirdes smadzeņu garozas aktivitāti, analizējām korelācijas runas audiometrijas rezultātiem ar CAEP komponenta P3 latenci. P3 tiek uzskatīts par kognitīvu, ar uzmanību saistītu neurofizioloģisko atbildi, kā arī akustiskā signāla analīzes ātruma rādītāju. Viens no šā darba uzdevumiem bija izpētīt, vai P3 latence korelē ar runas uztveres sliekšni, kas pētījuma gaitā apstiprinājās.

Tas, ka ne vienmēr konstatē lineāru sakritību starp stimula intensitātes palielināšanu un izraisīto potenciālu latences saīsināšanos, liecina, ka centrālo neurofizioloģisko funkciju ietekmē vēl pilnībā neizzinātas neurobioloģiskas izmaiņas.

### **4.2.3. CAEP komponentu robežvērtības**

Analizējot kontrolgrupas un pacientu grupu dzirdes izraisīto garozas potenciālu komponentu latences, katram CAEP komponentam P1, N1, P2, N2 un P3 noteicām robežvērtības, precizējot latences vērtību, kas palīdz atšķirt rezultātus, kādi atbilst normālai dzirdei un dzirdes traucējumiem.

Robežvērtības tika noteiktas, izmantojot datu statistiskās analīzes metodi — ROC līknes.

Izmantojot mūsu pētījumā lietotās CAEP procedūras parametrus, iegūtie rezultāti liecina, ka vissensitīvākais mērījums ir komponenta P3 latence, otrs sensitīvākais mērījums — komponenta N2 latence, abi — ar augstu specifiskumu. Nedaudz mazāk sensitīvs rādītājs ir komponenta N1, P1 un P2 robežvērtības, kaut gan specifiskums tām ir augsts.

Mēs pētījām CAEP latences cilvēkiem ar normālu dzirdi un cilvēkiem ar dzirdes traucējumiem, kas sniedza iespēju, salīdzinot datus subjektiem ar

dažādu dzirdes funkciju, iegūt informāciju par nosacītu robežu starp normālu dzirdi un akustisko signālu uztveres traucējumiem.

### **4.3. Runas uztveres un CAEP latenču korelācijas**

Mūsu pētījumā analizējām elektrofizioloģisko un runas audiometrijas rezultātu korelācijas.

Starp komponenta P3 latenci un runas uztveres sliekšni tika noteikta korelācija visām pētījuma grupām. Komponenta P3 latences korelāciju ar runas uztveres sliekšni troksnī atradām tikai labi dzirdošajiem kontrolgrupas dalībniekiem.

Runas uztveres sliekšņa paaugstināšanās maskējošā troksnī nav tieši saistīta ar vecumu (Brown et al., 2010). Lielāks pareizo atbilžu skaits dihotiskā vārdu testā korelē ar īsāku komponenta P3 latenci diagnostiski nozīmīgi, atklājot psihoakustiskā un elektrofizioloģiskā mērījuma atbilstību.

Mūsu rezultāti liecina, ka šīs divas metodes ir salīdzināmas. Komponenta P3 latences atspoguļo runas uztveres sliekšni un varētu būt objektīvs runas uztveres spējas rādītājs.

Rezultāti rāda, ka CAEP komponenta P3 ģenerēšanā uzmanības mehānismiem ir būtiska nozīme, tie saīsina komponenta P3 latenci un palielina amplitūdu. Uzmanības resursi ir nepieciešami, lai varētu uztvert noteiktus skaņas objektus starp daudziem citiem (Wood & Cowan, 1995).

Mūsu pētījumā noteicām, ka ir korelācijas starp komponenta P3 latenci un dihotisko ciparu vārdu uztveri pacientu grupās. Tas pierāda CAEP komponenta P3 asociāciju ar runas uztveri. Tas liecina, ka abas metodes pierāda runas uztveres traucējumus un P3 latence kā objektīvs izmeklējums izmantojama centrālās dzirdes funkcijas izvērtēšanā.

Runas audiometrija ir subjektīva metode un cieši saistīta ar kognitīvo funkciju. Runas uztveres pārbaudē nepieciešama lielāka pacienta līdzestība, pastāv arī valodas ierobežojums. Tomēr pareizi izpildīta runas audiometrija sniedz reālu dzirdes funkciju raksturojošu rezultātu — runas uztveres sliekšni.

Lai gan dzirdes izraisītie garozas potenciāli ir objektīvs izmeklējums, šī metode atspoguļo dzirdes neirofizioloģiskos mehānismus. Pētījumā atklāts, kuri no runas audiometrijas testiem pozitīvi korelē ar CAEP komponentu latencēm, tādējādi šos CAEP komponentus varētu izmantot kā pastāvīgu objektīvu kritēriju centrālās dzirdes traucējumu diagnostikā.

#### 4.4. Medikamentozās terapijas ietekme uz runas audiometrijas un CAEP rezultātiem

Līdz šim nav vadlīniju un vienotas koncepcijas centrālās dzirdes traucējumu medikamentozai ārstēšanai un nebija zināmu pētījumu par medikamentu izmantojumu centrālās dzirdes traucējumu ārstēšanai, bet veikti CAEP pētījumi psihotropu medikamentu efektivitātes izvērtēšanā, to efektivitāti asociējot ar slimības simptomiem (Asato et al., 1999). To varētu attiecināt arī uz mūsu pētījumu centrālās dzirdes funkcijas izpētē.

Centrālās dzirdes funkcijas uzlabošanai etiopatogēnētiski būtu indicēta neiroķīmiska iedarbība, kas sekmē galvas smadzeņu šūnu neirometabolismu un neiroprotekciju, kā arī neurotransmisiju (Colquhoun et al., 1990; Mitra et al., 2001).

Mūsu pētījuma pacientiem ordinējām nicergolīnu un pramiracetamu — farmakoloģiskos līdzekļus, kam ir pierādīta neiroplasticitātes procesu veicinoša darbība galvas smadzenēs (Pugsley, 1983; Winblad, 2005).

Mūsu pētījuma pacientu grupu dalībnieki lietoja medikamentus — nicergolīnu 30 mg diennaktī 90 dienas un pramiracetamu 600 mg diennaktī 40 dienas. Pēc terapijas kursa — trīs mēnešus pēc tā sākšanas — veicām runas audiometriju un dzirdes izraisīto garozas potenciālu mērījumus un vērtējām, kā medikamentozi izraisītā neiroķīmiskā modulācija ietekmējusi akustiskās informācijas analīzes psihoakustiku un neirofizioloģiju.

Pēc terapijas kursa pacienti atzīmēja, ka subjektīvi dzirdes sajūta un runas uztvere ir uzlabojusies. Medikamentu blakusparādības netika novērotas.

Pēc terapijas kursa statistiski ticami uzlabojās dihotisko vārdu un dihotisko ciparu vārdu uztvere ar abām ausīm abās pacientu grupās. Turklāt ievērojami samazinājās labās auss pārsvars (no 20 % līdz 8 %), kas līdzinās kontrolgrupas rādītājam.

*Pugsley* (1983) atklāja, ka racetami kopā ar asinsvadus paplašinošiem līdzekļiem efektīvi uzlabo kognitīvo funkciju.

Mūsu rezultāti atbilst šo medikamentu pozitīvās iedarbības ziņojumiem kognitīvo traucējumu medikamentu efektivitātes pētījumos (Saletu et al., 1995; Battaglia et al., 1989).

Mūsu pētījumā pēc pramiracetama un nicergolīna lietošanas dzirdes izraisīto garozas potenciālu (CAEP) komponentu latences saīsinājās abās pacientu grupās. Ievērojami saīsinājās CAEP latence komponentam P3 abās pacientu grupās, turklāt lielākas pozitīvas izmaiņas uzrādīja jaunākās grupas pacientu rezultāti. Tas norāda, ka jaunāka vecuma cilvēkiem varētu būt intensīvāks neirobioloģiskās kompensācijas mehānisms un neiroplasticitāte, ja bojājums saistīts ar galvas smadzeņu garozas neirometabolismu.



Mūsu pētījuma rezultāti liecina, ka neiroķīmisko pārmaiņu rezultātā neironu populācijas ģenerēja garozas dzirdes izraisītos potenciālus īsākā laikā pēc stimula sākuma. Elektrofizioloģiski pozitīvi izmainīto akustisko stimulu analīze liecina par labvēlīgām dinamiskām izmaiņām neironu funkcijā, tiecoties kompensēt funkcijas deficītu.

Pētījuma gaitā secināts, ka svarīgas ir abas metodes — gan psihoakustiskās, gan elektrofizioloģiskās, jo katra no tām centrālās dzirdes funkciju atspoguļo atšķirīgā aspektā. CAEP kā objektīva metode papildina un pamato runas audiometrijas rezultātus.

Kombinējot psihoakustiskās un elektrofizioloģiskās metodes, izstrādāta un patentēta metode centrālu dzirdes traucējumu diagnosticēšanai. Metodes klīniski aprobētas un izveidotas praktiskam izmantojumam.

## SECINĀJUMI

1. Runas audiometrija un dzirdes izraisītie garozas potenciāli ir informatīvas centrālās dzirdes funkcijas izmeklēšanas metodes.

2. Izveidotie runas audiometrijas testi ir oriģināli teikumu testi runas uztveres sliekšņa noteikšanai, dihotisko vārdu un dihotisko ciparu vārdu testi latviešu valodā. Izstrādātā runas audiometrijas metodika sekmīgi izmantojama centrālās dzirdes funkcijas izvērtēšanā.

3. Izveidotā dzirdes izraisīto garozas potenciālu mērījumu procedūra ir diagnostiski informatīva un izmantojama klīniskajā praksē. Noteiktās dzirdes izraisīto garozas potenciālu komponentu P1, N1, P2, N2 un P3 latencu robežvērtības ir uzskatāmas par centrālās dzirdes traucējumu diagnostiskajiem kritērijiem.

4. Paaugstināts runas uztveres sliekšnis troksnī par 5 decibelēm salīdzinājumā ar to bez trokšņa, dihotiskās runas uztvere mazāk par 90 %, palielināts labās auss pārsvars vairāk par 8 % ir centrālās dzirdes funkcijas traucējumu kritēriji.

5. Pagarināta dzirdes izraisīto garozas potenciāla P3 latence maskējošā troksnī salīdzinājumā bez trokšņa ir centrālās dzirdes bojājuma pazīme.

6. Dihotiskās runas uztveres un runas uztveres sliekšņa maskējošā troksnī korelācija ar dzirdes izraisīto garozas potenciāla komponenta P3 latenci pierāda, ka komponents P3 ir objektīvs diagnostisks kritērijs centrālās dzirdes traucējumu diagnostikā.

7. Medikamentoza terapija ar nicergolīnu un pramiracetamu uzlabo runas uztveres sliekšni, dihotiskās runas uztveri un saīsina dzirdes izraisīto garozas potenciālu latences, kas liecina par šo medikamentu labvēlīgo ietekmi uz centrālās dzirdes funkciju.

## PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS

Pacientiem ar sūdzībām par dzirdes traucējumiem, kas izpaužas ar apgrūtinātu runas uztveri, rekomendē veikt runas audiometriju un dzirdes izraisīto garozas potenciālu mērījumus, kas ir patentēts centrālās dzirdes traucējumu izpētes paņēmieni.

Ja ir diagnosticēti centrālās dzirdes traucējumi — paaugstināts runas uztveres sliekšnis, apgrūtināta dihotiskā runas uztvere un pagarinātas dzirdes izraisīto garozas potenciālu latences, var rekomendēt medikamentozo terapiju ar nicergolīnu 30 mg diennaktī 90 dienas un pramiracetamu 600 mg diennaktī 40 dienas.

# PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU

## Publikācijas zinātniskos izdevumos par pētījuma tēmu

**Diana Raumane**, Ligija Kise, Inara Logina. Central Auditory Processing Disorders: Effects of Age and Hearing Loss to Electrophysiological and Behavioral Responses. Acta Chirurgica Latviensis, 2009; 9: 71-76.

**Diana Raumane**, Ligija Kise, Inara Logina. 2009. Central Auditory Disorders: Electrophysiological and Behavioral Responses. Collection of Scientific papers, Research articles in medicine & pharmacy, 2009: 111-118.

**Diana Raumane**, Ligija Kise, Inara Logina. Speech Recognition and Auditory Evoked Potentials. Journal of Hearing Science, 2013; 1(3): OA 9-17.

## Patents

**Diāna Raumane**, Ligija Kise. 2010. Centrālu dzirdes traucējumu izpētes paņēmieni. Latvijas Republikas Patentu valde. Patents Nr. 14096; 2010. gada 20. maijs.

## Tēzes un prezentācijas zinātniskās konferencēs par pētījuma tēmu

**D. Raumane**, L. Kise. 2008. Investigation actualities of peripheral and central auditory disorders in presbycusis. 4. Baltic Congress of Otorhinolaryngology, Pērnavā 2008. gada 5.–7. jūnijā. Tēzes. 12.lpp. Prezentācija.

**Diāna Raumane**, Ligija Kise, Ināra Logina. 2010. Centrāli dzirdes traucējumi: vecuma un sensorālā dzirdes pazeminājuma ietekme. Rīgas Stradiņa Universitātes Zinātniskā konference 2010. gada 18. martā. Tēzes. 39.lpp. Prezentācija.

**Diāna Raumane**, Ligija Kise, Ināra Logina. 2011. Kortikālo izsaukto dzirdes potenciālu īpatnības centrālo dzirdes traucējumu diagnostikā pieaugušajiem. Rīgas Stradiņa Universitātes Zinātniskā konference 2011. gada 15. aprīlī. Tēzes. 57.lpp. Stenda prezentācija.

**Diana Raumane**, Ligija Kise. 2011. Auditory evoked potentials in adults: effects of sensorineural hearing loss and dichotic speech perception. 1<sup>st</sup> Congress of the Confederation of European Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, 2011. gada 2.–6. jūlijā Barselonā, Spānijā. Tēzes. Prezentācija.

**Diana Raumane**, Ligija Kise. 2011. Auditory evoked potentials and speech recognition decline in adults. 5<sup>th</sup> Baltic Otorhinolaryngology Congress, 2011. gada 17.–18. septembrī Rīgā. Tēzes. Stenda prezentācija.

**Diāna Raumane**, Ināra Logina, Ligija Ķīse. 2012. Central auditory processing in adults: electrophysiological and behavioral responses. 7th Baltic Congress of Neurology - BALCONE, 2012. gada 9.–12. maijā Tartu. Tēzes. Stenda prezentācija.

**Diāna Raumane**, Ligija Ķīse, Ināra Logina. 2013. Kortikālie izsauktie dzirdes potenciāli: centrālu dzirdes traucējumu medikamentozās terapijas efektivitātes kritērijs. Rīgas Stradiņa universitātes Zinātniskā konference 2013. gada 21. martā. Tēzes. 47.lpp. Stenda prezentācija.

## IZMANTOTĀS LITERATŪRAS SARAKSTS

- Alho K, Sainio K, Sajaniemi N, Reinikainen R. 1999. Event-related brain potential of human newborns to pitch change of an acoustic stimulus. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 77: 151-155.
- Asato N, Hirayasu Y, Hiramatsu K, Ohta H. 1999. ERPs changes during neuroleptic treatment in schizophrenia - a vulnerability marker in schizophrenia. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*, 101: 254-276.
- Battaglia A, Bruni G, Ardia A, Sacchetti G. 1989. Nicergoline in mild to moderate dementia. A multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 4: 295-302.
- Bell R, Dentale S, Buchner A, Mayr S. 2010. ERP correlates of the irrelevant sound effect. *Psychophysiology*, 47: 1182-1191.
- Bellis TJ. 2003. Assessment and management of central auditory processing disorders in the educational setting: From Science to practice (2nd ed.). Clifton Park, NY: Thomson Delmar.
- Billings CJ, Bennet KO, Molis MR, Leek MR. 2011. Cortical encoding of signals in noise: Effects of stimulus type and recording paradigm. *Ear and Hearing*, 32(1): 53-60.
- Billings CJ, Trembley KL, Stecker GC, Tolin WM. 2009. Human evoked cortical activity to signal-to-noise ratio and absolute signal level. *Hearing Research*, 254(1-2): 15-24.
- Bochner JH, Garrison WM, Sussman JE, Bukard RF. 2003. Development of materials for the clinical assessment of speech recognition: The speech sound pattern discrimination test. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 46: 889-900.
- Broadbent, D. E. 1954. The role of auditory localization in attention and memory span. *Journal of Experimental Psychology*, 44: 51-55.
- Brown DK, Cameron S, Martin J, Watson C, Dillon H. 2010. The North American Listening in Spatialized Noise — Sentences Test (NA LiSN-S): Normative data and test-retest reliability studies for adolescents and young adults. *Journal of the American Academy of Audiology*, 21(10): 629-641.
- Bukard RF, Don M, Eggermont JJ. 2010. Auditory evoked potentials: Basic Principles and clinical applications. 514-515.
- Cacace AT, McFarland DJ. 2005. The importance of modality specificity in diagnosing auditory processing disorders. *American Journal of Audiology*, 14: 112-123.
- Cameron S, Dillon H, Nevall P. 2006a. Development and evolution of the listening in spatialized noise test. *Ear and Hearing*, 27: 30-42.
- Cameron S, Dillon H. 2007a. Development of the listening in spatialized noise-sentences test (LISN-S). *Ear and Hearing*, 28: 196-211.
- Cameron S, Dillon H. 2008a. The listening in spatialized noise-sentences test (LISN-S): Comparison to prototype LISN and results from children with either a suspected (central) auditory disorder or a confirmed language disorder. *Journal of the American Academy of Audiology*, 19: 377-391.
- Cameron S, Glyde H, Dillon H. 2011. Listening in Spatialized Noise-Sentences Test (LiSN-S): Normative and retest data for adolescents and adults up to 60 years of age. *Journal of American Academy of Audiology*, 2: 697-709.

- Chebib M. 2004. GABAC receptor ion channels. *Clinical Experimental Pharmacology and Physiology*, 31: 800–804.
- Chermak GD. 2002. Deciphering auditory processing disorders in children. *Otolaryngology Clinics of North America*, 35: 733-749.
- Coles RA, Mason SM. 1984. The results of cortical electric response audiometry in medico-legal investigations. *Brit J of Audiology*, 18: 71-78.
- Colquhoun D, Cachelin AB, Marshall CG, Mathie A., Ogden DC. 1990. Function of nicotinic synapses. *Progress in Brain Research*, 84: 43-50.
- Freigang C, Schmidt L, Wagner J, Eckardt R, Steinhagen-Thiessen E, Ernst A, Rudolf RübSamen R. 2011. Evaluation of central auditory discrimination abilities in older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, doi: 10.3389/fnagi.2011.00006.
- Gelfand SA, Ross L, Miller S. 1988. Sentences reception in noise from one versus two sources: Effects of aging and hearing loss. *Journal of Acoustical Society of America*, 83: 248-256.
- Grutzendler J, Morris JC. 2001. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Drugs*, 61(1): 41-52.
- Gu Q. 2002. Neuromodulatory transmitter systems in the cortex and their role in cortical plasticity. *Neuroscience*, 22: 8720-8725.
- Hagerman B. 1982. Sentences for testing speech intelligibility in noise. *Scandinavian Audiology*, 11: 79-87.
- Hällgren M, Johansson M, Larsby B, Arlinger S. 1998. Dichotic speech tests. *Scandinavian Audiology*, Suppl. 49: 35-9.
- Hällgren M, Larsby B, Lyxell B, Arlinger S. 2001. Cognitive effects in dichotic speech testing in elderly persons. *Ear and Hearing*, 22(2): 120-9.
- Harris KC, Dubno JR, Keren NI, Ahlstrom JB, Eckert MA. 2009. Speech recognition in younger and older adults: a dependency on low-level auditory cortex. *Journal of Neuroscience*, 29: 6078-6087.
- Harris KC, Mills JH, He NJ, Dubno JR. 2008. Age related differences in sensitivity to small changes in frequency assessed with cortical evoked potentials. *Hearing Research*, 243(1-2): 47-56.
- He NJ, Mills JH, Ahlstrom JB, Dubno JR. Age-related differences in the temporal modulation transfer function with pure-tone carriers. *Journal of the Acoustical Society of America*, 2008; 124: 3841-3849.
- Helfer KS, Freyman RL. 2008. Aging and speech-on-speech masking. *Ear and Hearing*, 29(1): 87-98.
- Hiscock M, Kinsbourne M. 2011. Attention and the right-ear advantage: What is the connection? *Brain and Cognition*, 76(2): 263-275.
- Hyde M. 1997. N1 response and it's applications. *Audiology and Neurootology*, 2(5): 281-307.
- ISO 389 - 8:2004. Acoustics - Reference zero for the calibration of audiometric equipment - Part 8: Reference equivalent threshold sound pressure levels for pure tones and circumaural earphones. International Organization for Standardization.
- Jasper HH. 1958. The ten-twenty system of the international federation. *Electroencephalography and Clinical neurophysiology*, 10: 371-375.

- Jerger J, Alford B, Rivera V, Chmiel R. 1995. Dichotic listening, event-related potentials, and interhemispheric transfer in the elderly. *Ear and Hearing*, 16: 482-498.
- Jerger J, Chmiel R, Ronini R, Murphy E, Kent M. 1999. Twin study of auditory processing disorder. *J of Am Acad of Audiology*, 10: 521-528.
- Jerger JJ. 1998. Controversial issues in central auditory processing disorders. *Seminars in Hearing*, 19: 393-398.
- Kalikow DN, Stevens KN, Elliot LL. 1977. Development of a test of speech intelligibility in noise using materials with controlled word predictability. *Journal of the Acoustic Society of America*, 61: 1337-1351.
- Keith RW. 1995. Development and standardization of SCAN-A: Test of auditory processing disorders in adolescents and adults. *Journal of the American Academy of Audiology*, 6: 286-292.
- Kujala T, Tervaniemi M, Schröger E. 2007. The mismatch negativity in cognitive and clinical neuroscience: theoretical and methodological considerations. *Biology and Psychology*, 74: 1-19.
- Lee LW, Humes LE. 1993. Evaluating a speech-reception threshold model for hearing-impaired listeners. *Journal of the Acoustical Society of America*, 93(5): 2879-2885.
- Legace J, Jutras B, Gagne JP. 2010. Auditory Processing Disorder and Speech Perception problems in noise: Finding the Underlying Origin. *American Journal of Audiology*, 19: 17-25.
- Martin BA, Stapells DR. 2005. Effects of low-pass noise masking on auditory event-related potentials to speech. *Ear and Hearing*, 26: 195-213.
- Mitra M, Wanamaker CP, Green WN. 2001. Rearrangement of nicotinic receptor alpha subunits during formation of the ligand binding sites. *Journal of Neuroscience*, 21(9): 3000-8.
- Mooradian AD. 1988. Blood-brain barrier transport of choline is reduced in the aged rat. *Brain Research*, 440: 328-332.
- Moore DR. 2006. Auditory processing disorder (APD): Definition, diagnosis, neural basis, and intervention. *Audiological Medicine*, 4: 4-11.
- Moore JK. 2002. Maturation of human auditory cortex: Implications for speech perception. *Annals in Otology Rhinology Laryngology Supplement*, 189: 7-10.
- Mueller V, Brehmer Y, von Oertzen T, Li S-C, Lindenberger U. 2008. Electrophysiological correlates of selective attention: A lifespan comparison. *BMC Neuroscience*, 9: 18.
- Mulert C, Pogarell O, Juckel, G, Rujescu D, Giegling I, Rupp D, Mavrogiorgou, Bussfeld P, Galliant J, Möller HJ, Hegerl U. 2004. *European Archives of Psychiatry Clinical Neuroscience*, 254: 190-198.
- Musiek F, Chermak G. 2007. *Handbook of (Central) auditory Processing Disorder. Auditory Neuroscience and Diagnosis Vol I*. Plural Publishing, San Diego.
- Musiek FE. 1983. Assessment of central auditory dysfunction: The dichotic digit test revisited. *Ear and Hearing*, 4: 79-83.
- Näätänen R, Kujala T, Winkler I. 2011. Auditory processing that leads to conscious perception: A unique window to central auditory processing opened by the mismatch negativity and related responses. *Psychophysiology*, 48: 4-22.

- Näätänen R, Kujala T, Kreegipuu K, Carlson S, Escera C, Baldeweg T, Picton C. 2011. The Mismatch negativity: an index of cognitive decline in neuropsychiatric and neurological diseases and aging. *Brain: a Journal of Neurology*, 134(Pt 12): 3432-50.
- Näätänen R, Paavilainen P, Rinne T, Alho K. 2007. The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: A review. *Clinical Neurophysiology*, 118: 2544-2590.
- Näätänen R, Picton TW. 1987. The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: A review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology*, 24: 375-425.
- Näätänen R, Winkler I. 1999. The concept of auditory representation in cognitive neuroscience. *Psychological Bulletin*, 125: 826-859.
- Näätänen R., Paavilainen P., Rinne T., Alho K. 2007. The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: A review. *Clinical Neurophysiology*, 118: 2544-2590.
- Nilsson M, Soli SD, Sullivan JA. 1994. Development of the Hearing in Noise Test for the measurement of speech reception thresholds in quiet and noise. *Journal of Acoustical Society of America*, 95: 1085-1009.
- Novitsky N, Tervaniemi M, Huotilainen M, Näätänen R. 2004. Frequency discrimination at different frequency levels as indexed by electrophysiological and behavioral measures. *Cognitive Brain Research*, 20: 26-36.
- Oldfield RC. 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia*, 9: 97-113.
- Pekkonen E, Huotilainen M, Virtanen J, Sinkkonen J, Rinne T, Ilmoniemi RJ, Näätänen R. 1995. Age-related functional differences between auditory cortices: a whole-head MEG study. *Neuroreport*, 6: 1803-1806.
- Pilotti M, Beyer T, Yasunami M. 2001. Encoding tasks and the processing of perceptual information in young and older adults. *Journal of Gerontology: Psychological Sciences*, 56B: 119-128.
- Pilotti M, Beyer T. 2002. Perceptual and lexical components of auditory repetition priming in young and older adults. *Memory and Cognition*, 30: 226-236.
- Plomp R, Mimpen AM. 1978. Auditory handicap of hearing impairment and the limited benefit of hearing aids. *Journal of Acoustical Society of America*, 63: 533-549.
- Plomp R, Mimpen AM. 1979. Improving the reliability of testing the speech reception threshold for sentences. *Audiology*, 18: 43-52.
- Polich J, Criado JR. 2006. Neuropsychology and neuropharmacology of P3a and P3b. *International Journal of Psychophysiology*, 60: 172-185.
- Ponton CW, Eggermont JJ, Kwong B, Don M. 2000. Maturation of human central auditory system activity: Evidence from multi-channel evoked potentials. *Clinical Neurophysiology*, 111: 220-236.
- Ponton C, Eggermont JJ, Khosla D, Kwong B, Don M. 2002. Maturation of human central auditory system activity: Separating auditory evoked potentials by dipole source modeling. *Clinical Neurophysiology*, 113: 407-420.



- Pugsley TA, Shih YH, Coughenour L, Stewart SF. 1983. Some neurochemical properties of pramiracetam (CI-879), a new cognition-enhancing agent. *Drug Development Research*, 3: 407-20.
- Purdy S, Kelly A, Davies, M. 2002. Auditory brainstem response, middle latency response, and late cortical evoked potentials in children with learning disabilities. *Journal of the American Academy of Audiology*, 13: 367-382.
- Rickards EW, DeVidi S, McMahon DS. 1996. Cortical evoked response audiometry in noise induced Hearing loss claims. *Australian Journal of Otolaryngology*, 2(3): 237-241.
- Roup CM, Wiley TL, Wilson RH. 2006. Dichotic word recognition in young and older adults. *Journal of the American Academy of Audiology*, 17: 230-240.
- Saletu B, Paulus E, Linzmayer L, Anderer P, Semlitsch HV, Grünberger J, Wicke L, Neuhold A, Podreka I. 1995. Nicergoline in senile dementia of Alzheimer type and multi-infarct dementia: a double-blind, placebo-controlled, clinical and EEG/ERP mapping study. *Psychopharmacology (Berl)*, 117(4): 385-395.
- Sanders LD, Poeppel D. 2007. Local and Global Auditory Processing: Behavioral and ERP Evidence. *Neurophysiologia*, 45(6): 1172-1186.
- Scott SK, Johnsrude IS. 2003. The neuroanatomical and functional organization of speech perception. *Trends in Neuroscience*, 26: 100-107.
- Song JH, Banai K, Kraus N. 2008. Brainstem timing deficits in children with hearing impairment may result from corticofugal origins. *Audiology and Neuroscience*, 13: 335-344.
- Sörös P, Teismann IK, Manemann E, Lütkenhöner B. 2009. *BMC Neuroscience*, 10: 34.
- Sussman E, Ritter W, Vaughan HG. 1999. An investigation of auditory streaming effect using event-related brain potentials. *Psychophysiology*, 36: 22-34.
- Sussman E, Steinschneider M. 2006. Neurophysiological evidence for context-dependent encoding of sensory input in human auditory cortex. *Brain Research*, 1075(1): 165-174.
- Tremblay KL, Billings CJ, Rohila N. 2004. Speech-evoked cortical potentials: effects on age and stimulus presentation rate. *Journal of American Academy of Audiology*, 15: 226-237.
- Wilson WJ, Heine C, Harvey LA. 2004. Central auditory processing and central auditory processing disorder: Fundamental questions and considerations. *Australian and New Zealand Journal of Audiology*, 26: 80-93.
- Winblad B, Dolezal T, Logina I, Gospodinov Milanov I, Popescu DC, Solomon A. 2008. Therapeutic Use of Nicergoline. *Clinical Drug Investigation*, 28(9): 533-552.
- Winblad B. 2005. Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses. *CNS Drug Reviews*, 11(2): 169-82.
- Wood N, Cowan N. 1995. The cocktail party phenomenon revisited: how frequent are attention shifts to one's name in an irrelevant auditory channel? *Journal of Experimental Psychology, Learning Memory and Cognition*, 21: 255-260.
- Yeung KNK, Wong LLN. 2007. Prediction of Hearing thresholds: Comparison of cortical evoked response audiometry and auditory steady state response audiometry techniques. *International Journal of Audiology*, 46: 17-25.

Yonan CA, Sommers MS. 2000. The effects of talker familiarity on spoken word identification in younger and older listeners. *Psychology and Aging*, 15: 88-99.

Zaltz Y, Roth D A-E, Kishon-Rabin L. 2010. Does feedback matter in an auditory frequency discrimination learning task? *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 21(3): 241-54.

Zatorre RJ, Belin P, Penhune VB. 2002. Structure and function of auditory cortex: music and speech. *Trends of Cognition Science*, 6: 37-46.