

3

Physiopathologie des différentes atteintes de l'audition

Les troubles de l'audition peuvent affecter les organes de transmission du son (oreille externe et oreille moyenne) ou/et les organes qui analysent et transforment le son en processus biologiques et assurent son codage nerveux (oreille interne et système auditif central). Une grande partie des troubles de l'audition concerne des altérations de la transmission du son ; dans ces pathologies, des approches chirurgicales sont généralement possibles et donnent de bons résultats. Pour les pathologies atteignant les organes sensoriels et nerveux, réalisant les fonctions de transduction, analyse et codage du son, les approches thérapeutiques sont beaucoup plus difficiles et ne permettent pas le plus souvent d'obtenir des résultats satisfaisants. Cependant au cours des dernières années, de nombreuses avancées scientifiques fondamentales ont été réalisées et elles font émerger de nouvelles perspectives thérapeutiques très prometteuses.

Les pathologies auditives peuvent être classées en deux grandes catégories : les surdités et les acouphènes. On distingue aussi dans les pathologies celles dont on connaît la cause comme le bruit et les médicaments ototoxiques par exemple, et celles pour lesquelles la (ou les) cause(s) ne sont que peu ou pas identifiée(s) comme les surdités brusques et la maladie de Ménière ; enfin, une place particulière doit être faite au vieillissement auditif. Lorsqu'on connaît les causes, on peut les reproduire expérimentalement et on dispose de modèles expérimentaux qui permettent des progrès plus valides. Les processus physiopathologiques associés aux différentes surdités et aux acouphènes semblent dans leur très grande majorité provenir de dysfonctionnements de l'oreille interne affectant conséquemment le fonctionnement du système auditif cérébral. Les diverses surdités et les acouphènes présentent des altérations perceptives qui peuvent être très différentes indiquant des processus physiopathologiques sous-jacents différents. Nécessairement, les avancées expérimentales et cliniques étudient séparément les différentes surdités. C'est ainsi que l'on présente ci-après en traitant successivement de diverses surdités puis des acouphènes, plusieurs progrès fondamentaux et cliniques semblant fournir les avancées les plus prometteuses. Au-delà de la division

en différentes pathologies, il apparaît clairement que nombre de progrès proviennent de mêmes découvertes fondamentales qui trouvent des applications dans diverses pathologies. Une partie du chapitre est ainsi consacrée aux progrès récents concernant les processus dégénératifs et régénératifs spontanés ou induits. En parallèle aux développements biologiques, des progrès ont été réalisés en acoustique auditive et sont présentés dans une section dédiée aux prothèses auditives. La forte multiplication du nombre d'études réalisées au cours des dernières années a conduit à la sélection de références bibliographiques les plus récentes.

Causes environnementales et médicamenteuses

Les surdités ayant des causes environnementales ou médicamenteuses représentent une part très importante de l'ensemble des surdités, en particulier celles dues aux bruits de niveau sonore excessif. Les causes étant connues, et aisément reproductibles expérimentalement, ces surdités ont été l'objet de nombreuses recherches et des normes préventives ont été établies. Cependant, il existe toujours des expositions à des niveaux sonores excessifs et l'emploi de certains médicaments ototoxiques est encore nécessaire dans des cas graves d'infection ou de cancer. Les connaissances des processus physiopathologiques sous-jacents à ces surdités ont fait des progrès considérables et des moyens pharmacologiques de prévenir ou guérir commencent à être établis.

Bruit

L'exposition au bruit est une des causes majeures de troubles de l'audition dans nos sociétés (Smith, 1998). Les personnes exposées régulièrement à des bruits intenses qui détériorent leur audition ont le plus souvent une perte de sensibilité auditive sur les fréquences alentour de 4 000 Hz qui se présente comme une encoche sur leur audiogramme, et des acouphènes associés. Les relations entre dommage physiologique et quantité d'énergie acoustique ont permis depuis plusieurs années de déterminer des niveaux sonores et des durées d'exposition définissant des limites à ne pas franchir. Ces limites toutefois ont une valeur statistique et on observe une grande variabilité individuelle de vulnérabilité au bruit. Un des aspects importants reste la détermination des paramètres acoustiques exacts influençant le degré de traumatisme sonore induit. Le principe d'égalité d'énergie acoustique entraînant un égal dommage physiologique n'est pas toujours vérifié (Hamernik et Qiu, 2001) ; ainsi, des bruits ayant un spectre moyen identique mais ayant différentes distributions statistiques de leurs niveaux instantanés produisent des surdités différentes. De plus, des données semblent indiquer une possible susceptibilité accrue avec l'âge (Toppila et coll., 2001 ; Boettcher, 2002).

Des mesures audiométriques nouvelles comme les otoémissions acoustiques (OEA) permettent de mieux connaître et différencier les dysfonctionnements associés aux cellules ciliées externes cochléaires sous-jacents à différents traumatismes sonores (Harding et coll., 2002 ; Avan et Bonfils, 2005). Les protections physiques, atténuation des sources, port de bouchons d'oreilles ou de casques protecteurs (Paakkonen et Lehtomaki, 2005), progressent peu alors que l'attention se tourne vers des environnements (hypoxie, produits chimiques volatils) pouvant potentialiser le traumatisme sonore (Makitie et coll., 2003 ; Chen et coll., 2005). En contrepartie, on a observé que des expositions sonores pouvaient engendrer une résistance acquise au traumatisme sonore et on cherche à en connaître les processus physiologiques associés (Niu et coll., 2004). Parmi ces processus, les systèmes de réponse au stress (Wang et Liberman, 2002 ; Henry, 2003 ; Canlon et coll., 2003) ainsi que les innervations efférentes et sympathiques de la cochlée ont été identifiés et sont l'objet des recherches actuelles (Horner, 2001 ; Giraudet et coll., 2002 ; Maison et coll., 2002 ; Rajan, 2003). Des progrès significatifs sur les mécanismes physiopathologiques du traumatisme sonore ont été réalisés, en particulier en étudiant dans le traumatisme sonore les processus généraux de pathologie cellulaire. En conséquence, plusieurs facteurs protecteurs contre le traumatisme sonore ont été identifiés comme l'ATP (Sugahara et coll., 2004), le magnésium (Attias et coll., 2003 ; Haupt et coll., 2003), la régulation du calcium (Li et coll., 2003) ou un stress précédant le trauma (Sugahara et coll., 2003). Parmi les molécules s'étant révélées efficaces, on note en particulier : des anti-inflammatoires administrés avant et pendant ou juste après l'exposition au bruit traumatique (Mori et coll., 2004 ; Takemura et coll., 2004), des antioxydants (Kopke et coll., 2005 ; McFadden et coll., 2005) qui peuvent être efficaces même en post-traumatique (Yamashita et coll., 2005), des anti-apoptotiques (Ahn et coll., 2005 ; Harris et coll., 2005) et des facteurs neurologiques (Diao et coll., 2005 ; Ruel et coll., 2005). Il est particulièrement intéressant de noter que de façon assez paradoxale en période post-traumatique un environnement sonore de niveau élevé peut diminuer la perte auditive (Niu et coll., 2004 ; Norena et Eggermont, 2005). Certains gènes semblent éventuellement associés au traumatisme sonore comme un gène du calcium de la membrane plasmique (Kozel et coll., 2002), un gène de vieillissement précoce (Vazquez et coll., 2004) associé à une molécule d'adhésion cellulaire (Davis et coll., 2003), des gènes du stress oxydatif dont les données chez l'homme sont contradictoires (Fortunato et coll., 2004 ; Carlsson et coll., 2005), des gènes de réponse au stress (Yang et coll., 2004) et des gènes de molécule de jonction cellulaire (Hsu et coll., 2004). L'ensemble de ces données indique la variété de processus physiopathologiques impliqués dans le trauma sonore. Trois aspects semblent particulièrement prometteurs et intéressants à étudier : l'interaction et les éventuelles additivités des différents facteurs, les facteurs efficaces en post-trauma (puisque le plus souvent les sujets ne demandent des soins qu'après que le traumatisme sonore ait

engendré surdité et/ou acouphènes) et surtout les conditions physiologiques et environnementales bénéfiques contre le traumatisme sonore ou au contraire aggravantes. Enfin, la quasi-totalité des recherches sur le traumatisme sonore a porté sur la surdité mais des études devraient aussi être menées sur les acouphènes.

Antibiotiques aminoglycosidiques

Les antibiotiques de la classe des aminosides sont utilisés depuis très longtemps et restent actuellement le médicament nécessaire dans les infections graves. Or, aux doses fortes employées, ils ont des effets secondaires indésirables parmi lesquels une toxicité pour l'oreille interne, ou ototoxicité, qui peut entraîner des surdités. Ces surdités atteignent le plus souvent d'abord la partie basale de l'organe de l'audition, la cochlée, provoquant une surdité sur les fréquences élevées, les sons aigus, puis peuvent s'étendre à la majeure partie de la cochlée induisant des surdités sévères. Cette ototoxicité de certains antibiotiques, en particulier des aminosides, est connue depuis de très nombreuses années ; on sait qu'elle affecte essentiellement les cellules ciliées et qu'elle peut aussi altérer le fonctionnement des cellules nerveuses cochléaires (Hinojosa et coll., 2001). De façon assez surprenante, les divers aminoglycosides ont des ototoxicités cochléaires très différentes ; certains sont peu toxiques pour la cochlée mais beaucoup plus pour le vestibule, cependant les antibiotiques les plus puissants sont ototoxiques pour la cochlée. De plus, un même antibiotique, la gentamicine, sous forme de différents conjugués peut avoir des ototoxicités notablement différentes (Kobayashi et coll., 2003). On observe une considérable variabilité individuelle à l'ototoxicité des antibiotiques sans que l'on sache s'il s'agit d'une susceptibilité individuelle intrinsèque ou un état physiologique ponctuel variable au moment du traitement, les taux sériques n'apparaissant pas prédictifs (Black et coll., 2004). Les mécanismes physiopathologiques sont de mieux en mieux identifiés (Ladrech et coll., 2004 ; Matsui et coll., 2004 ; Nagy et coll., 2004) y compris chez l'homme (Kusunoki et coll., 2004). Il semble que les rats mâles soient plus sensibles que les femelles (Mills et coll., 1999) et qu'un pré-traitement à dose modérée puisse être protecteur (Oliveira et coll., 2004). De très nombreuses molécules antidotes, plus d'une soixantaine, ont été essayées avec des succès variables. De façon surprenante, l'acide éthacrynique administré après la gentamicine est protecteur (Ding et coll., 2003) alors qu'administré avant il est violemment potentialisateur. Une très forte diminution de l'ototoxicité des aminoglycosides a été clairement montrée par l'administration de diverses molécules en particulier celles liées aux réponses au stress (Takumida et Anniko, 2005), au calcium (Zhuravskii et coll., 2002), à des propriétés antioxydantes (Zhuravskii et coll., 2004a ; Jiang et coll., 2005 ; Unal et coll., 2005) ou anti-inflammatoires (Park et coll., 2004) ou anti-apoptotiques (Jiang et coll.,

2005 ; Wei et coll., 2005) ou de neurotransmission (Kita et coll., 2005 ; Shimizu et coll., 2005) ou neurotrophiques (Deng et coll., 2004 ; Wise et coll., 2005) ; ces données remarquables sont issues d'expérimentations animales et des études chez l'homme pourraient donner bientôt des premiers résultats. L'influence de facteurs génétiques a été identifiée en particulier pour des gènes liés : au fonctionnement mitochondrial (Hutchin et Cortopassi, 2000) bien que son rôle chez l'homme pourrait ne pas être primordial (Xu et coll., 2001 ; Gurtler, 2005), aux antioxydants naturels, à la pigmentation (Wu et coll., 2001), et à des facteurs neurotrophiques. Des résultats tout à fait remarquables ont été obtenus récemment : le transfert du gène *atoh1* a permis de ré-engendrer des cellules ciliées fonctionnelles après leur destruction par un aminoglycoside (Izumikawa et coll., 2005). Le développement des connaissances sur les mécanismes physiopathologiques cochléaires induits par de fortes doses d'antibiotiques aminoglycosidiques présente une grande variété de facteurs très probablement mis en jeu. En dépit de cette complexité, des avancées expérimentales très significatives ont été obtenues concernant les possibles facteurs individuels de risque, des traitements médicamenteux simultanés diminuant l'ototoxicité et la possible régénération fonctionnelle par transfert de gène.

Cisplatine et carboplatine

Le cisplatine est un anticancéreux qui a malheureusement des effets ototoxiques aux doses thérapeutiques chez l'homme (Bertolini et coll., 2004). Les cibles de son ototoxicité sont assez bien identifiées ; il affecte la vascularisation, l'organe de Corti et les cellules nerveuses (van Ruijven et coll., 2005a et b). On ne sait pas si ces cibles sont affectées indépendamment en parallèle ou si elles sont atteintes en cascade, le dysfonctionnement de l'une, par exemple la strie vasculaire, entraînant ultérieurement celui des suivantes. Les processus intracellulaires commencent à être étudiés (Previati et coll., 2004). Le carboplatine, un antinéoplasique proche du cisplatine, présente une toxicité sélective pour les cellules ciliées internes et représente peut-être un modèle animal original de neuropathie (Husain et coll., 2004 ; Bauer et Brozski, 2005). Les modes d'action cellulaires et moléculaires de l'ototoxicité du cisplatine impliquent les processus énergétiques et vasculaires d'oxydation (Cheng et coll., 2005) et les mitochondries ainsi que l'apoptose. Plus d'une quarantaine de molécules antidotes ont été employées avec des succès divers dont une majorité a des propriétés antioxydantes ou anti-apoptotiques (Liang et coll., 2005 ; Lynch et coll., 2005). Toutes ces études ont été faites en expérimentations animales et ouvrent des perspectives prometteuses chez l'homme. Une prédisposition génétique pourrait être impliquée (Peters et coll., 2003). Dans cette pathologie aussi, des dérèglements du métabolisme oxydatif semblent une des premières causes de l'ototoxicité entraînant en processus secondaire l'apoptose de différentes cellules.

Dégénérescence et vieillissement

Dans de nombreux cas, la (ou les) cause(s) des surdités sont peu ou mal connue(s) ; les connaissances sur les mécanismes physiologiques affectant les organes auditifs restent rudimentaires et les recherches sont souvent exploratoires. Les surdités dues au vieillissement atteignent tous les individus et ont donc une prévalence épidémiologique et socioéconomique extrêmement prépondérante en particulier dans nos sociétés où la forte proportion de personnes âgées continue de croître. De nouvelles découvertes physiologiques sont apparues au cours des dernières années offrant des perspectives très prometteuses de prévention et/ou de thérapie.

Dégénérescence et régénération

Au cours des dernières années, de nombreuses connaissances nouvelles ont été acquises concernant les processus de réparation cellulaire et surtout de régénération cellulaire de l'oreille interne. Il était admis que les cellules de l'oreille interne adulte ne pouvaient pas régénérer et qu'ainsi une perte de cellules sensorielles ou nerveuses était irréversible, mais que certaines réparations cellulaires morphologiques pouvaient se produire. On savait que des altérations auditives pouvaient être seulement temporaires comme la surdité passagère produite par certains traumatismes sonores où l'on observe une réparation des touffes ciliaires parallèle à la récupération fonctionnelle et où l'activation acoustique post-traumatique peut être bénéfique. On sait depuis plus de vingt ans que, chez les oiseaux, peuvent se produire naturellement des régénérations de cellules sensorielles et de membrane tectoriale. Puis, on a montré qu'il existait dans l'oreille interne normale une régénération continue de cellules ciliées. Ultérieurement ont été observées des régénérations de cellules vestibulaires chez les mammifères. Ces régénérations semblent provenir de néodifférenciation de cellules de soutien et impliquer divers processus de mitose et de croissance (Lee et Warchol, 2005 ; Sage et coll., 2005). De plus, très récemment chez les mammifères, des processus naturels de régénération continue des touffes ciliaires (Rzadzinska et coll., 2004) et des ponts ciliaires ont été mis en évidence. Ces deux phénomènes semblent pouvoir être associés à la récupération fonctionnelle observée après certains traumatismes sonores réversibles. On avait depuis longtemps des indices de repousse naturelle de fibres nerveuses cochléaires. De même, on savait que des pathologies des dendrites des cellules nerveuses cochléaires pouvaient être réversibles. Des progrès significatifs ont été réalisés pour empêcher les neurones cochléaires de dégénérer ; des facteurs neurotrophiques, des facteurs de croissance et des molécules d'adhésion cellulaire peuvent empêcher des dégénération des cellules nerveuses (Wise et coll., 2005). Il existerait aussi des capacités de régénération (Rask-Andersen et coll., 2005). Des travaux récents continuent à identifier les facteurs contrôlant leur repousse et

la formation de leurs nouvelles connexions (Kraus et Illing, 2005). L'emploi de cellules souches ou embryonnaires apporte des premiers résultats encourageants (Hu et coll., 2005a et b ; Rask-Andersen et coll., 2005). Le transfert de gène dans l'oreille interne a commencé il y a quelques années et un premier succès remarquable a été observé : la régénération de cellules sensorielles correctement situées et devenues fonctionnelles (Izumikawa et coll., 2005). Ces recherches fondamentales ouvrent des perspectives thérapeutiques très intéressantes puisqu'elles pourraient permettre de recréer des parties manquantes de la cochlée après diverses sinon toutes pathologies. Cependant, les recherches sur les cellules souches et le transfert de gène n'en sont qu'à leur début et de nombreuses études doivent être réalisées au cours des prochaines années pour bien évaluer leur potentiel thérapeutique.

Maladie de Ménière

La maladie de Ménière est d'étiologie inconnue. La multiplicité et la variation temporelle de ses symptômes font que son diagnostic est souvent attribué à de nombreux cas qui ne présentent pas la triade conventionnellement nécessaire à un strict diagnostic (Kim et coll., 2005). Cette pathologie engendre surdité, vertiges et acouphènes ainsi que des altérations perceptives supraliminaires qui continuent à être identifiées (Cazals et coll., 2001 ; Chung et coll., 2004). Il était bien connu cliniquement qu'un état général de stress pouvait souvent être associé aux crises de la maladie de Ménière ; des études récentes ont montré objectivement que des dérèglements hormonaux peuvent lui être corrélés (Horner et coll., 2002 ; Soderman et coll., 2004 ; Horner et Cazals, 2005). On sait depuis longtemps, par des études autopsiques chez l'homme, qu'il existe, au moins dans une phase tardive de la maladie, un gonflement des espaces endolymphatiques de l'oreille interne, appelé hydrops, que l'on trouve aussi dans d'autres pathologies de l'oreille interne. Ce gonflement perturbe non seulement la mécanique acoustique de la cochlée, comme pourraient le montrer des mesures objectives (Don et coll., 2005 ; Franco-Vidal et coll., 2005), mais aussi celle du vestibule, des études récentes ayant montré des anomalies de potentiels acoustiques vestibulaires (Welgampola et Colebatch, 2005). Une des causes possibles de l'hydrops pourrait être un ralentissement du flux de l'endolymphe depuis l'oreille interne vers le liquide céphalo-rachidien. Certaines données d'imagerie de l'os temporal (Mateijsen et coll., 2002) indiquent des rétrécissements de l'aqueduc vestibulaire (Krombach et coll., 2005), d'autres semblent pouvoir détecter l'hydrops (Zou et coll., 2003). On pense que l'hydrops devrait être associé à une surpression des liquides endolymphatiques et des mesures d'otoémissions acoustiques semblent en apporter preuve et mesure (de Kleine et coll., 2002). La recherche de facteurs viraux, immunologiques et génétiques n'a pas encore fourni de données décisives (Passali et coll., 2004 ; Sanchez et coll., 2004 ; Sen et coll., 2005). Les thérapies

déjà utilisées depuis de nombreuses années restent essentiellement inchangées ; leurs indications et efficacités respectives faisant encore l'objet de débats (Kim et coll., 2005 ; Smith et coll., 2005), l'exploration de nouvelles thérapies se poursuit (Hanner et coll., 2004 ; Thomsen et coll., 2005). Des modèles animaux permettent de reproduire un hydrocs expérimental, limité originellement à un blocage du canal endolymphatique (Labbe et coll., 2005), d'autres modèles combinent altérations du sac endolymphatique et/ou dérèglements hormonaux et fournissent de nouvelles approches pharmacologiques. Comme on ne connaît pas les causes de la maladie de Ménière, les modèles expérimentaux sont difficiles à valider bien qu'ils présentent des similitudes remarquables avec les symptômes spécifiques définissant cette maladie tels que l'hydrocs et une surdité fluctuante et progressive affectant d'abord les fréquences moyennes et graves puis les aiguës. Actuellement, la (ou les) cause(s) de la maladie de Ménière restent encore inconnues ; ses effets physiopathologiques sont également mal définis et très mal compris et les thérapeutiques très insatisfaisantes. De nombreuses études cliniques et expérimentales exploratoires et ponctuelles sont sporadiquement réalisées mais des recherches plus amples et rigoureusement structur es devraient être entreprises.

Presbyacousie

Le vieillissement auditif se manifeste perceptivement par une surdité progressive débutant sur les fréquences les plus aiguës et affectant des fréquences de plus en plus graves. Ce processus commence vers 30 ans chez l'homme et atteint des niveaux gênant la communication orale à partir de 60 ans environ.   cette absence de perception des sons aigus sont souvent associés des déficits d'acuité perceptive des sons encore perçus non attribuables à l'élévation des seuils auditifs, en particulier des difficultés accrues à suivre une conversation en milieu bruyant, peut-être associés avec une diminution des capacités à percevoir distinctement des  v nements temporels brefs (Pichora-Fuller et Souza, 2003). Des observations déjà anciennes ont montré que la surdité a pour origine une dégénérescence de l'oreille interne alors que les déficits d'acuité perceptive pourraient aussi avoir pour origine des altérations du système auditif central. Les bases physiologiques des processus de vieillissement auditif sont actuellement peu connues. Les altérations perceptives et physiologiques du vieillissement auditif sont assez semblables à celles observées dans d'autres pathologies auditives. La majorité des surdités neurosensorielles correspond à une pathologie des cellules ciliées (externes puis internes) assez souvent associée à une pathologie de vascularisation cochléaire (striale ou modiolaire) puis ultérieurement à une pathologie des fibres nerveuses cochléaires (afférentes, efférentes et sympathiques) (Nelson et Hinojosa, 2003) ; des études plus récentes impliquent des cellules de soutien (Ohlemiller, 2004).

Bien que tous les sujets humains ou animaux subissent ce vieillissement, le degré d'atteinte pour un même âge présente une variabilité inter-individuelle considérable, et varie aussi notablement selon les groupes. Quelques indices font suspecter l'influence de facteurs génétiques (Pickles, 2004 ; Seidman et coll., 2004), mais comme pour la longévité vitale (Rea et coll., 2005) d'autres facteurs interviennent tels que la résistance individuelle au stress. Les études génétiques ont souvent porté sur des modèles murins de vieillissement précoce, très peu ont porté sur le vieillissement normal et/ou chez l'homme. Deux études portant sur des os temporaux humains ont indiqué qu'une certaine proportion, la moitié ou moins, de sujets avec presbycousie normale présente une augmentation de mutations mitochondriales (Fischel-Ghodsian et coll., 1997 ; Dai et coll., 2004). Une étude a rapporté une famille particulière présentant l'anomalie DFNA2 et une presbycousie moins précoce que celle habituellement associée à DFNA2 (Stern et Lalwany, 2002). Une autre étude sur quatre familles a identifié une mutation du gène gamma-actine qui est peut-être impliquée (Zhu et coll., 2003). Des mutations mitochondriales héréditaires semblent associées à l'ototoxicité des antibiotiques aminoglycosidiques alors que des mutations mitochondriales acquises seraient associées à la presbycousie (Fischel-Ghodsian, 2003), mais l'ototoxicité des aminoglycosides ne semble pas varier avec l'âge (McDowell, 1982). L'absence du gène de la superoxyde dismutase, antioxydant naturel, est associée à une presbycousie précoce (Keithley et coll., 2005). Des régimes alimentaires particuliers diminuant le taux de radicaux libres cochléaires retardent la presbycousie (Seidman et coll., 2002) alors qu'une surexpression du gène *SOD1* n'est presque pas protectrice (Keithley et coll., 2005). Le gène *Ahl* (*Age related hearing loss*) a été identifié comme associé à une presbycousie non syndromique (Johnson et coll., 1997). Des formes *Ahl* 1, 2 et 3 ont été identifiées dont les rôles semblent combinés de façon complexe (Keithley et coll., 2004). Le gène *Ahl* ainsi que celui de la glutathion-peroxydase sont associés à une sensibilité accrue au bruit (Vazquez et coll., 2004 ; Harding et coll., 2005). Un traitement antioxydant peut protéger du traumatisme sonore (Seidman, 2003). Plusieurs études indiquent que la sensibilité au bruit s'accroît avec l'âge (Boettcher et coll., 2002 ; Campo et coll., 2003) et il existe des similitudes d'effets pathologiques pour l'âge et le traumatisme sonore (Ohlemiller, 2000). Des modifications hormonales associées à l'âge pourraient être impliquées dans la presbycousie. Plusieurs différences liées au sexe apparaissent dans les altérations physiologiques dues au vieillissement auditif : elles concernent les difficultés d'intelligibilité de la parole dans des conditions bruyantes (Dubno et coll., 1997), les otoémissions acoustiques (Lepage et Murray, 1998), les réponses acoustiques du tronc cérébral (Guimaraes et coll., 2004), les dégénérescences de cellules ganglionnaires (Willot et Bross, 2004), le système dopaminergique et le système sympathique cochléaire (Vicente-Torres et Gil-Loyazaga, 2002). Plusieurs de ces différences disparaissent après la ménopause indiquant clairement une influence hormonale. L'œstrogène a

plusieurs effets sur l'audition, il intervient dans la régulation de la strie vasculaire (Bittar et coll., 2001), des otoémissions acoustiques (McFadden et coll., 1998), des réponses du nerf auditif (Sisneros et coll., 2004) et du tronc cérébral (Coleman et coll., 1994). L'organe de Corti et le ganglion spiral contiennent des récepteurs à l'œstrogène (Stenberg, 2003). L'œstrogène agit sur les échanges ioniques de la strie vasculaire (Lee et Marcus, 2001) mais il a un rôle antioxydant (Bae et coll., 2000). Des récepteurs aux corticoïdes sont présents dans la cochlée (Lecain et coll., 2003) et les corticoïdes ont un effet non génomique sur les échanges ioniques de la strie. Tout récemment, une corrélation a été observée entre le degré de presbyacousie et le taux d'aldostérone chez l'homme (Tadros et coll., 2005). Au cours des dernières années, les connaissances sur les processus biologiques généraux du vieillissement se sont considérablement développées et ouvrent des perspectives nouvelles de compréhension et éventuellement d'essais thérapeutiques. Cependant, concernant la presbyacousie, de nombreux aspects tout à fait élémentaires restent incompris, le temps lui-même n'étant pas une variable expérimentalement modifiable. Les modèles expérimentaux de surdité précoce pourraient ne pas représenter les mêmes processus physiopathologiques que le vieillissement normal et des études et modèles complémentaires de longévité seraient souhaitables.

Acouphènes

Les acouphènes, sifflements ou bourdonnements d'oreille, sont une perturbation auditive très répandue mais restent malheureusement une pathologie très mal connue. Leur cause est généralement inconnue, mais quelquefois elle peut être identifiée au moins partiellement (traumatisme sonore, vieillissement, médicaments, problèmes vasculaires, otosclérose, myoclonus). Des progrès continus sont réalisés quant à la caractérisation psychoacoustique des acouphènes qui pourraient fournir des mesures quantitatives et peut-être des classifications pertinentes aux processus pathologiques sous-jacents (Norena et coll., 2002 ; Ochi et coll., 2003 ; Henry et coll., 2004a et b). Des conditions de stress étaient bien suspectées comme favorisant l'apparition ou l'aggravation d'acouphènes (Reynolds et coll., 2004 ; Soderman et coll., 2004). Des travaux récents ont mis en évidence une association de mesures objectives d'hormones de stress avec l'apparition de certains acouphènes (Hebert et coll., 2004 ; Job et coll., 2004). Des études se poursuivent pour essayer de trouver des anomalies spécifiques d'acouphènes dans les otoémissions acoustiques et les potentiels évoqués (Bartnik et coll., 2004 ; Gouveris et coll., 2005 ; Kalcioglu et coll., 2005). Les premiers résultats d'imagerie cérébrale ont montré des désorganisations tonotopiques corticales associées à certains acouphènes (Weisz et coll., 2004 et 2005 ; Langguth et coll., 2005). Les thérapies restent très insuffisantes et des essais

thérapeutiques continuent (Baguley et coll., 2005 ; Garduno-Anaya et coll., 2005 ; Smith et Darlington 2005). Quelques perspectives nouvelles sont apportées par la stimulation électrique périphérique ré-engendrant une activation spontanée manquante, phénomène qui est certainement en jeu dans la suppression des acouphènes par les implants cochléaires (Rubinstein et coll., 2003 ; Holm et coll., 2005). Par ailleurs, quelques succès ont été obtenus par des stimulations électriques et/ou magnétiques du cortex auditif associées à l'imagerie fonctionnelle corticale, permettant une diminution ou suppression de la perception des acouphènes (de Ridder et coll., 2004 et 2005 ; Kleinjung et coll., 2005). Il y a plus de vingt ans, un modèle animal comportemental fiable a été développé et suivi de modèles similaires utilisés aujourd'hui par plusieurs équipes. L'induction expérimentale d'acouphènes est réalisée avec de fortes doses de salicylate ou des traumatismes sonores (Lobarinas et coll., 2004 ; Heffner et Koay, 2005). Les données de ces modèles animaux ont permis de mettre en évidence des altérations cochléaires multiples au niveau vasculaire, sensoriel et nerveux (Guitton et coll., 2003 ; Muller et coll., 2003 ; Peng et coll., 2003 ; Huang et coll., 2005 ; Liu et coll., 2005). Les explorations du système auditif central ont mis en évidence l'implication de structures auditives et associées (Basta et Ernst, 2004 ; Eggermont et Roberts, 2004 ; Kaltenbach et coll., 2004 ; Mahlke et Wallhauser-Franke, 2004) ainsi que des réorganisations fonctionnelles variables (Kaltenbach et coll., 2004 ; Brozoski et Bauer, 2005 ; Norena et Eggermont, 2005).

Réhabilitation par audioprothèses

Dans de très nombreuses surdités de l'oreille interne, l'audioprothèse reste le seul moyen thérapeutique envisageable actuellement ; or, si des progrès remarquables ont été réalisés au cours des dernières années, les audioprothèses sont loin de donner entière satisfaction (Lupsakko et coll., 2005) alors même que les possibilités techniques disponibles avec l'avènement des techniques numériques sont immenses. Les connaissances fondamentales et théoriques en acoustique n'ont sans doute pas encore livré toutes les clés nécessaires à une connaissance et un contrôle des sons complexes comme la parole ou la musique. L'analyse spectro-temporelle reste la base de nos conceptions ; les règles précises qui régissent cette analyse par le système auditif sont l'objet d'avancées fondamentales continues (Smith et coll., 2002 ; Krause et Braida, 2004 ; Kates et Arehart, 2005 ; Zeng et coll., 2005) qui permettent de mieux guider les développements des stratégies de codage et de réglage de toutes les audioprothèses acoustiques ou implants cochléaires. Les ajustements de réglages classiques audioprothétiques peuvent apporter des améliorations significatives et restent l'objet de nombreuses études. Ces ajustements portent en particulier sur les taux de compression dynami-

que en association avec diverses constantes de temps, la directionnalité des microphones et la détection automatique de signaux dans un environnement bruyant (Freyaldenhoven et coll., 2005 ; Moore et coll., 2005 ; Simpson et coll., 2005). Le principe d'implant d'un transducteur dans l'oreille moyenne reste théoriquement valide mais même les études les plus récentes n'arrivent pas encore à faire la différence attendue avec les audioprothèses classiques (Chen et coll., 2004 ; Vincent et coll., 2004 ; Silverstein et coll., 2005). Parallèlement, les études valident de plus en plus l'emploi d'audioprothèse classique dans l'oreille contralatérale en complément aux implants cochléaires, aux implants d'oreille moyenne et aux prothèses à ancrage osseux (Holt et coll., 2005 ; Saliba et coll., 2005 ; Wazen et coll., 2005). Les implants cochléaires pour les surdités totales puis sévères sont en constante amélioration grâce aux nombreuses études sur les rôles respectifs et combinés des codages fréquentiels et temporels associés à l'accroissement important des possibilités techniques offertes par les systèmes numériques (Baskent et Shannon 2005 ; Fu, 2005). Des enregistrements depuis les électrodes intracochléaires de potentiels évoqués ont été réalisés par plusieurs équipes et permettent des appréciations fonctionnelles quelquefois utilisables bien que grossières (Polak et coll., 2005 ; Seidman et coll., 2005). Un développement particulièrement important est celui de l'imagerie de l'activation cérébrale auditive qui fournit des connaissances de bases qui donneront sans doute des moyens objectifs de mieux régler les appareillages pour les jeunes enfants. L'emploi d'implants cochléaires bilatéraux redonne très souvent des capacités de localisation spatiale des sons, cruciales dans certaines conditions de la vie quotidienne et dans la détection d'un signal, tel que la parole d'un locuteur particulier, dans un environnement bruyant (Iwaki et coll., 2004 ; Schoen et coll., 2005). La question d'un éventuel rapport entre la quantité de fibres nerveuses encore fonctionnelles et le succès d'un implant cochléaire reste encore ouverte, en partie sans doute parce que les études autoptiques chez l'homme sont bien sûr très rares (Khan et coll., 2005). Des études intéressantes sont aussi entreprises pour conserver au mieux la cochlée lors de la mise en place d'un implant cochléaire (administration locale de cortisone, de neurotrophiques et emploi de techniques de « *soft surgery* ») (Neumann et coll., 2005 ; Sheperd et coll., 2005). Un développement très prometteur est celui de l'audioprothèse mixte acoustique-électrique. Dans les cas de surdité partielle où la perte sur les fréquences aiguës est sévère alors que l'audition peut être bien préservée sur les fréquences graves, on peut combiner un implant cochléaire limité à la base de la cochlée avec une prothèse acoustique classique pour les fréquences graves. Les premiers résultats obtenus indiquent que la mise en place soignée d'un implant court ne détériore pas le fonctionnement cochléaire et apporte un gain considérable d'intelligibilité associé à une certaine perception de la musique nettement supérieure à l'audioprothèse acoustique seule ou à l'implant cochléaire classique (Gantz et coll., 2005 ; Kiefer et coll., 2005 ; Kong et coll., 2005).

En conclusion, pour de nombreuses pathologies de l'oreille interne, des études fondamentales et cliniques au cours des dernières années ont permis de faire progresser considérablement les connaissances des processus physiopathologiques sous-jacents et offrent des perspectives prometteuses de prévention et de réparation.

BIBLIOGRAPHIE

AHN JH, KANG HH, KIM YJ, CHUNG JW. Anti-apoptotic role of retinoic acid in the inner ear of noise-exposed mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2005, **335** : 485-490

ATTIAS J, BRESLOFF I, HAUPT H, SCHEIBE F, ISING H. Preventing noise induced otoacoustic emission loss by increasing magnesium (Mg²⁺) intake in guinea-pigs. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2003, **14** : 119-136

AVAN P, BONFILS P. Distortion-product otoacoustic emission spectra and high-resolution audiometry in noise-induced hearing loss. *Hear Res* 2005, **209** : 68-75. Epub 2005 Aug 19

BAE YH, HWANG JY, KIM YH, KOH JY. Anti-oxidative neuroprotection by estrogens in mouse cortical cultures. *J Korean Med Sci* 2000, **15** : 327-336

BAGULEY DM, JONES S, WILKINS I, AXON PR, MOFFAT DA. The inhibitory effect of intravenous lidocaine infusion on tinnitus after translabyrinthine removal of vestibular schwannoma: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Otol Neurotol* 2005, **26** : 169-176

BARTNIK G, ROGOWSKI M, FABIJANSKA A, RAJ-KOZIAK D, BORAWSKA B. Analysis of the distortion product otoacoustic emission (DPOAE) and input/output function (I/O) in tinnitus patient with normal hearing. *Otolaryngol Pol* 2004, **58** : 1127-1132

BASKENT D, SHANNON RV. Interactions between cochlear implant electrode insertion depth and frequency-place mapping. *J Acoust Soc Am* 2005, **117** : 1405-1416

BASTA D, ERNST A. Effects of salicylate on spontaneous activity in inferior colliculus brain slices. *Neurosci Res* 2004, **50** : 237-243

BAUER CA, BROZOSKI TJ. Cochlear structure and function after round window application of ototoxins. *Hear Res* 2005, **201** : 121-131

BERTOLINI P, LASSALLE M, MERCIER G, RAQUIN MA, IZZI G, CORRADINI N, HARTMANN O. Platinum compound-related ototoxicity in children: long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004, **10** : 649-655

BITTAR RS, CRUZ OL, LORENZI MC, MARONE SA, MINITI. A. Morphological and functional study of the cochlea after administration of estrogen and progesterone in the guinea pig. *Int Tinnitus J* 2001, **7** : 41-45

BLACK FO, PESZNECKER S, STALLINGS V. Permanent gentamicin vestibulotoxicity. *Otol Neurotol* 2004, **4** : 559-569

BOETTCHER FA. Susceptibility to acoustic trauma in young and aged gerbils. *J Acoust Soc Am* 2002, **6** : 2948-2955

BROZOSKI TJ, BAUER CA. The effect of dorsal cochlear nucleus ablation on tinnitus in rats. *Hear Res* 2005, **206** : 227-236

CAMPO P, POUYATOS B, LATAYE R, MOREL G. Is the aged rat ear more susceptible to noise or styrene damage than the young ear? *Noise Health* 2003, **19** : 1-18

CANLON B, ERICHSEN S, NEMLANDER E, CHEN M, HOSSAIN A, et coll. Alterations in the intrauterine environment by glucocorticoids modifies the developmental programme of the auditory system. *Eur J Neurosci* 2003, **10** : 2035-2041

CARLSSON PI, VAN LAER L, BORG E, BONDESON ML, THYS M, et coll. The influence of genetic variation in oxidative stress genes on human noise susceptibility. *Hear Res* 2005, **202** : 87-96

CAZALS Y, CHAYS A, MAGNAN J. Onset overmasking of a brief amplitude increment in a pure tone and sensorineural hearing impairment. *Otol Neurotol* 2001, **22** : 356-362

CHEN DA, BACKOUS DD, ARRIAGA MA, GARVIN R, KOBYLEK, et coll. Phase 1 clinical trial results of the Envoy System: a totally implantable middle ear device for sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004, **131** : 904-916

CHEN YS, TSENG FY, LIU TC, LIN-SHIAU SY, HSU CJ. Involvement of nitric oxide generation in noise-induced temporary threshold shift in guinea pigs. *Hear Res* 2005, **203** : 94-100

CHENG PW, LIU SH, HSU CJ, LIN-SHIAU SY. Correlation of increased activities of Na⁺, K⁺-ATPase and Ca²⁺-ATPase with the reversal of cisplatin ototoxicity induced by D-methionine in guinea pigs. *Hear Res* 2005, **205** : 102-109

CHUNG BJ, HALL JW, BUSS E, GROSE JH, PILLSBURY HC. Meniere's disease: effects of glycerol on tasks involving temporal processing. *Audiol Neurootol* 2004, **9** : 115-124

COLEMAN JR, CAMPBELL D, COOPER WA, WELSH MG, MOYER J. Auditory brainstem responses after ovariectomy and estrogen replacement in rat. *Hear Res* 1994, **80** : 209-215

DAI P, YANG W, JIANG S, GU R, YUAN H, et coll. Correlation of cochlear blood supply with mitochondrial DNA common deletion in presbycusis. *Acta Otolaryngol* 2004, **124** : 130-136

DAVIS RR, KOZEL P, ERWAY LC. Genetic influences in individual susceptibility to noise: a review. *Noise Health* 2003, **20** : 19-28

DE KLEINE E, MATEIJSSEN DJ, WIT HP, ALBERS FW. Evoked otoacoustic emissions in patients with Meniere's disease. *Otol Neurotol* 2002, **23** : 510-516

DE RIDDER D, DE MULDER G, WALSH V, MUGGLETON N, SUNAERT S, MOLLER A. Magnetic and electrical stimulation of the auditory cortex for intractable tinnitus. Case report. *J Neurosurg* 2004, **100** : 560-564

DE RIDDER D, VERSTRAETEN E, VAN DER KELEN K, DE MULDER G, SUNAERT S, et coll. Transcranial magnetic stimulation for tinnitus: influence of tinnitus duration on

stimulation parameter choice and maximal tinnitus suppression. *Otol Neurotol* 2005, **26** : 616-619

DENG Z, WANG J, QIU J, LIU S, WANG C, YANG. Protection of NT3 gene transfection on the guinea pig cochlea treated with gentamicin. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2004, **18** : 231-233

DIAO M, ZHANG Y, LIU H, HAN H, GAO W. Observation on the protective effect of MK-801 against hearing loss in acoustic trauma. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2005, **19** : 27-30

DING D, MCFADDEN SL, BROWNE RW, SALVI RJ. Late dosing with ethacrynic acid can reduce gentamicin concentration in perilymph and protect cochlear hair cells. *Hear Res* 2003, **85** : 90-96

DON M, KWONG B, TANAKA C. A diagnostic test for Meniere's Disease and Cochlear Hydrops: impaired high-pass noise masking of auditory brainstem responses. *Otol Neurotol* 2005, **26** : 711-722

DUBNO JR, LEE FS, MATTHEWS LJ, MILLS JH. Age-related and gender-related changes in monaural speech recognition. *J Speech Lang Hear Res* 1997, **40** : 444-452

EGGERMONT JJ, ROBERTS LE. The neuroscience of tinnitus. *Trends Neurosci* 2004, **11** : 676-682

FISCHEL-GHODSIAN N, BYKHOVSKAYA Y, TAYLOR K, KAHEN T, CANTOR R, et coll. Temporal bone analysis of patients with presbycusis reveals high frequency of mitochondrial mutations. *Hear Res* 1997, **110** : 147-154

FISCHEL-GHODSIAN N. Mitochondrial deafness. *Ear Hear* 2003, **24** : 303-313

FORTUNATO G, MARCIANO E, ZARRILLI F, MAZZACCARA C, INTRIERI M, et coll. Paraoxonase and superoxide dismutase gene polymorphisms and noise-induced hearing loss. *Clin Chem* 2004, **50** : 2012-2018

FRANCO-VIDAL V, LEGARLANTEZEC C, BLANCHET H, CONVERT C, TORTI F, DARROUZET V. Multifrequency admittanceometry in Meniere's Disease: a preliminary study for a new diagnostic test. *Otol Neurotol* 2005, **26** : 723-727

FREYALDENHOVEN MC, NABELEK AK, BURCHFIELD SB, THELIN JW. Acceptable noise level as a measure of directional hearing aid benefit. *J Am Acad Audiol* 2005, **16** : 228-236

FU QJ. Loudness growth in cochlear implants: effect of stimulation rate and electrode configuration. *Hear Res* 2005, **202** : 55-62

GANTZ BJ, TURNER C, GFELLER KE, LOWDER MW. Preservation of hearing in cochlear implant surgery: advantages of combined electrical and acoustical speech processing. *Laryngoscope* 2005, **115** : 796-802

GARDUNO-ANAYA MA, DE TOLEDO HC, HINOJOSA-GONZALEZ R, PANE-PIANESE C, RIOS-CASTANEDA LC. Dexamethasone Inner Ear Perfusion by Intratympanic Injection in Unilateral Meniere's Disease: A Two-year Prospective, Placebo-Controlled, Double-blind, Randomized Trial. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005, **133** : 285-294

GIRAUDET F, HORNER KC, CAZALS Y. Similar half-octave TTS protection of the cochlea by xylazine/ketamine or sympathectomy. *Hear Res* 2002, **174** : 239-248

GOVERIS H, MAURER J, MANN W. DPOAE-grams in patients with acute tonal tinnitus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005, **132** : 550-553

GUIMARAES P, ZHU X, CANNON T, KIM S, FRISINA RD. Sex differences in distortion product otoacoustic emissions as a function of age in CBA mice. *Hear Res* 2004, **192** : 83-89

GUITTON MJ, CASTON J, RUEL J, JOHNSON RM, PUJOL R, PUEL JL. Salicylate induces tinnitus through activation of cochlear NMDA receptors. *J Neurosci* 2003, **23** : 3944-3952

GURTLER N, SCHMUZIGER N, KIM Y, MHATRE AN, JUNGI M, LALWANI AK. Audiologic testing and molecular analysis of 12S rRNA in patients receiving aminoglycosides. *Laryngoscope* 2005, **115** : 640-644

HAMERNIK RP, QIU W. Energy-independent factors influencing noise-induced hearing loss in the chinchilla model. *J Acoust Soc Am* 2001, **110** : 3163-3168

HANNER P, JENNISCHE E, LANGE S, LONNROTH I, WAHLSTROM B. Increased antisercretory factor reduces vertigo in patients with Meniere's disease: a pilot study. *Hear Res* 2004, **190** : 31-36

HARDING GW, BOHNE BA, AHMAD M. DPOAE level shifts and ABR threshold shifts compared to detailed analysis of histopathological damage from noise. *Hear Res* 2002, **174** : 158-171

HARDING GW, BOHNE BA, VOS JD. The effect of an age-related hearing loss gene (Ahl) on noise-induced hearing loss and cochlear damage from low-frequency noise. *Hear Res* 2005, **204** : 90-100

HARRIS KC, HU B, HANGAUER D, HENDERSON D. Prevention of noise-induced hearing loss with Src-PTK inhibitors. *Hear Res* 2005, **208** : 14-25

HAUPT H, SCHEIBE F, MAZUREK B. Therapeutic efficacy of magnesium in acoustic trauma in the guinea pig. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2003, **65** : 134-139

HEBERT S, PAIEMENT P, LUPIEN SJ. A physiological correlate for the intolerance to both internal and external sounds. *Hear Res* 2004, **190** : 1-9

HEFFNER HE, KOAY G. Tinnitus and hearing loss in hamsters (*Mesocricetus auratus*) exposed to loud sound. *Behav Neurosci* 2005, **119** : 734-742

HENRY KR. Hyperthermia exacerbates and hypothermia protects from noise-induced threshold elevation of the cochlear nerve envelope response in the C57BL/6J mouse. *Hear Res* 2003, **179** : 88-96

HENRY JA, FLICK CL, GILBERT A, ELLINGSON RM, FAUSTI SA. Comparison of manual and computer-automated procedures for tinnitus pitch-matching. *J Rehabil Res Dev* 2004a, **41** : 121-138

HENRY JA, RHEINSBURG B, ELLINGSON RM. Computer-automated tinnitus assessment using patient control of stimulus parameters. *J Rehabil Res Dev* 2004b, **41** : 871-888

HINOJOSA R, NELSON EG, LERNER SA, REDLEAF MI, SCHRAMM DR. Aminoglycoside ototoxicity: a human temporal bone study. *Laryngoscope* 2001, **111** : 1797-1805

HOLM AF, STAAL MJ, MOOIJ JJ, ALBERS FW. Neurostimulation as a new treatment for severe tinnitus: a pilot study. *Otol Neurotol* 2005, **26** : 425-428

HOLT RF, KIRK KI, EISENBERG LS, MARTINEZ AS, CAMPBELL W. Spoken Word Recognition Development in Children with Residual Hearing Using Cochlear Implants and Hearing Aids in Opposite. *Ears Ear Hear* 2005, **26** : 82S-91S

HORNER KC, GIRAUDET F, LUCCIANO M, CAZALS Y. Sympathectomy improves the ear's resistance to acoustic trauma--could stress render the ear more sensitive? *Eur J Neurosci* 2001, **13** : 405-408

HORNER KC, GUIEU R, MAGNAN J, CHAYS A, CAZALS Y. Prolactinoma in some Meniere's patients--is stress involved? *Neuropsychopharmacology* 2002, **26** : 135-138

HORNER KC, CAZALS Y. Stress hormones in Meniere's disease and acoustic neuroma. *Brain Res Bull* 2005, **66** : 1-8

HSU WC, WANG JD, HSU CJ, LEE SY, YEH TH. Expression of connexin 26 in the lateral wall of the rat cochlea after acoustic trauma. *Acta Otolaryngol* 2004, **124** : 459-463

HU Z, ULFENDAHL M, OLIVIVUS NP. NGF stimulates extensive neurite outgrowth from implanted dorsal root ganglion neurons following transplantation into the adult rat inner ear. *Neurobiol Dis* 2005a, **18** : 184-192

HU Z, WEI D, JOHANSSON CB, HOLMSTROM N, DUAN M, et coll. Survival and neural differentiation of adult neural stem cells transplanted into the mature inner ear. *Exp Cell Res* 2005b, **302** : 40-47

HUANG ZW, LUO Y, WU Z, TAO Z, JONES RO, ZHAO HB. Paradoxical enhancement of active cochlear mechanics in long-term administration of salicylate. *J Neurophysiol* 2005, **93** : 2053-2061

HUSAIN K, SCOTT B, WHITWORTH C, RYBAK LP. Time response of carboplatin-induced hearing loss in rat. *Hear Res* 2004, **191** : 110-118

HUTCHIN TP, CORTOPASSI GA. Mitochondrial defects and hearing loss. *Cell Mol Life Sci* 2000, **57** : 1927-1937

IWAKI T, MATSUSHIRO N, MAH SR, SATO T, YASUOKA E, YAMAMOTO K, KUBO T. Comparison of speech perception between monaural and binaural hearing in cochlear implant patients. *Acta Otolaryngol* 2004, **124** : 358-362

IZUMIKAWA M, MINODA R, KAWAMOTO K, ABRASHKIN KA, SWIDERSKI DL, et coll. Auditory hair cell replacement and hearing improvement by Atoh1 gene therapy in deaf mammals. *Nat Med* 2005, **11** : 271-276

JIANG H, SHA SH, SCHACHT J. NF-kappaB pathway protects cochlear hair cells from aminoglycoside-induced ototoxicity. *J Neurosci Res* 2005, **79** : 644-651

JOB A, CIAN C, ESQUIVIE D, LEIFFLEN D, TROUSSELARD M, et coll. Moderate variations of mood/emotional states related to alterations in cochlear otoacoustic emissions and tinnitus onset in young normal hearing subjects exposed to gun impulse noise. *Hear Res* 2004, **193** : 31-38

JOHNSON KR, ERWAY LC, COOK SA, WILLOTT JF, ZHENG QY. A major gene affecting age-related hearing loss in C57BL/6J mice. *Hear Res* 1997, **114** : 83-92

KALCIOGLU MT, BAYINDIR T, ERDEM T, OZTURAN O. Objective evaluation of the effects of intravenous lidocaine on tinnitus. *Hear Res* 2005, **199** : 81-88

KALTENBACH JA, ZACHAREK MA, ZHANG J, FREDERICK S. Activity in the dorsal cochlear nucleus of hamsters previously tested for tinnitus following intense tone exposure. *Neurosci Lett* 2004, **355** : 121-125

KATES JM, AREHART KH. Coherence and the speech intelligibility index. *J Acoust Soc Am* 2005, **117** : 2224-2237

KEITHLEY EM, CANTO C, ZHENG QY, FISCHER-GHODSIAN N, JOHNSON KR. Age-related hearing loss and the ahl locus in mice. *Hear Res* 2004, **188** : 21-28

KEITHLEY EM, CANTO C, ZHENG QY, WANG X, FISCHER-GHODSIAN N, et coll. Cu/Zn superoxide dismutase and age-related hearing loss. *Hear Res* 2005, **209** : 76-85

KHAN AM, HANDZEL O, BURGESS BJ, DAMIAN D, EDDINGTON DK, NADOL JB JR. Is word recognition correlated with the number of surviving spiral ganglion cells and electrode insertion depth in human subjects with cochlear implants? *Laryngoscope* 2005, **115** : 672-627

KIEFER J, POK M, ADUNKA O, STURZEBECKER E, BAUMGARTNER W, et coll. Combined electric and acoustic stimulation of the auditory system: results of a clinical study. *Audiol Neurootol* 2005, **10** : 134-144

KIM HH, WIET RJ, BATTISTA RA. Trends in the diagnosis and the management of Meniere's disease: results of a survey. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005, **132** : 722-726

KITA T, NAKAGAWA T, KIM TS, IWAI K, TAKEBAYASHI S, et coll. Serofendic acid promotes survival of auditory hair cells and neurons of mice. *Neuroreport* 2005, **16** : 689-692

KLEINJUNG T, EICHHAMMER P, LANGGUTH B, JACOB P, MARIENHAGEN J, et coll. Long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patients with chronic tinnitus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005, **132** : 566-569

KOBAYASHI M, UMEMURA M, SONE M, NAKASHIMA T. Differing effects on the inner ear of three gentamicin compounds: GM-C1, -C2 and -C1a. *Acta Otolaryngol* 2003, **123** : 916-922

KONG YY, STICKNEY GS, ZENG FG. Speech and melody recognition in binaurally combined acoustic and electric hearing. *J Acoust Soc Am* 2005, **117** : 1351-1361

KOPKE R, BIELEFELD E, LIU J, ZHENG J, JACKSON R, et coll. Prevention of impulse noise-induced hearing loss with antioxidants. *Acta Otolaryngol* 2005, **125** : 235-243

KOZEL PJ, DAVIS RR, KRIEG EF, SHULL GE, ERWAY LC. Deficiency in plasma membrane calcium ATPase isoform 2 increases susceptibility to noise-induced hearing loss in mice. *Hear Res* 2002, **164** : 231-239

KRAUSE JC, BRAIDA LD. Acoustic properties of naturally produced clear speech at normal speaking rates. *J Acoust Soc Am* 2004, **115** : 362-378

KRAUS KS, ILLING RB. Cell death or survival: Molecular and connective conditions for olivocochlear neurons after axotomy. *Neuroscience* 2005, **134** : 467-481

KROMBACH GA, VAN DEN BOOM M, DI MARTINO E, SCHMITZ-RODE T, WESTHOFEN M, et coll. Computed tomography of the inner ear: size of anatomical structures in the normal temporal bone and in the temporal bone of patients with Meniere's disease. *Eur Radiol* 2005, **15** : 1505-1513

KUSUNOKI T, CUREOGLU S, SCHACHERN PA, SAMPAIO A, FUKUSHIMA H, et coll. Effects of aminoglycoside administration on cochlear elements in human temporal bones. *Auris Nasus Larynx* 2004, **31** : 383-388

LABBE D, TERANISHI MA, HESS A, BLOCH W, MICHEL O. Activation of caspase-3 is associated with oxidative stress in the hydropic guinea pig cochlea. *Hear Res* 2005, **202** : 21-27

LADRECH S, GUITTON M, SAIDO T, LENOIR M. Calpain activity in the amikacin-damaged rat cochlea. *J Comp Neurol* 2004, **477** : 149-160

LANGGUTH B, EICHHAMMER P, ZOWE M, KLEINJUNG T, JACOB P, et coll. Altered motor cortex excitability in tinnitus patients: a hint at crossmodal plasticity. *Neurosci Lett* 2005, **380** : 326-329

LECAIN E, YANG TH, TRAN BA HUY P. Steroidogenic enzyme expression in the rat cochlea. *Acta Otolaryngol* 2003, **123** : 187-191

LEE JH, MARCUS DC. Estrogen acutely inhibits ion transport by isolated stria vascularis. *Hear Res* 2001, **158** : 123-130

LEE KH, WARCHOL ME. Ephrin A2 may play a role in axon guidance during hair cell regeneration. *Laryngoscope* 2005, **115** : 1021-1025

LEPAGE EL, MURRAY NM. Latent cochlear damage in personal stereo users: a study based on click-evoked otoacoustic emissions. *Med J Aust* 1998, **169** : 587-588

LI X, YU N, SUN J, ZHAO L. Prophylactic effect of Ca²⁺-deficient artificial perilymph perfusion on noise-induced hearing loss. *Chin Med J (Engl)* 2003, **116** : 440-443

LIANG F, SCHULTE BA, QU C, HU W, SHEN Z. Inhibition of the calcium- and voltage-dependent big conductance potassium channel ameliorates cisplatin-induced apoptosis in spiral ligament fibrocytes of the cochlea. *Neuroscience* 2005, **135** : 263-271

LIU Y, LI X, MA C, LIU J, LU H. Salicylate blocks L-type calcium channels in rat inferior colliculus neurons. *Hear Res* 2005, **205** : 271-276

LOBARINAS E, SUN W, CUSHING R, SALVI R. A novel behavioral paradigm for assessing tinnitus using schedule-induced polydipsia avoidance conditioning (SIP-AC). *Hear Res* 2004, **90** : 109-114

LUPSAKKO T, J KAUTIAINEN H, SULKAVA R. The non-use of hearing aids in people aged 75 years and over in the city of Kuopio in Finland. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005, **262** : 165-169

LYNCH ED, GU R, PIERCE C, KIL J. Reduction of acute cisplatin ototoxicity and nephrotoxicity in rats by oral administration of allopurinol and ebselen. *Hear Res* 2005, **201** : 81-89

MAHLKE C, WALLHAUSSER-FRANKE E. Evidence for tinnitus-related plasticity in the auditory and limbic system, demonstrated by arg3.1 and c-fos immunocytochemistry. *Hear Res* 2004, **195** : 17-34

MAISON SF, LUEBKE AE, LIBERMAN MC, ZUO J. Efferent protection from acoustic injury is mediated via alpha9 nicotinic acetylcholine receptors on outer hair cells. *J Neurosci* 2002, **22** : 10838-10846

MAKITIE AA, PIRVOLA U, PYYKKO I, SAKAKIBARA H, RIIHIMAKI V, YLIKOSKI J. The ototoxic interaction of styrene and noise. *Hear Res* 2003, **179** : 9-20

MATEIJSEN DJ, VAN HENGEL PW, KRIKKE AP, VAN HUFFELEN WM, WIT HP, ALBERS FW. Three-dimensional Fourier transformation constructive interference in steady state magnetic resonance imaging of the inner ear in patients with unilateral and bilateral Meniere's disease. *Otol Neurotol* 2002, **23** : 208-213

MATSUI JI, GALE JE, WARCHOL ME. Critical signaling events during the aminoglycoside-induced death of sensory hair cells in vitro. *J Neurobiol* 2004, **61** : 250-266

MCDOWELL B. Patterns of cochlear degeneration following gentamicin administration in both old and young guinea pigs. *Br J Audiol* 1982, **16** : 123-129

MCFADDEN D, PASANEN EG, CALLAWAY NL. Changes in otoacoustic emissions in a transsexual male during treatment with estrogen. *J Acoust Soc Am* 1998, **104** : 1555-1558

MCFADDEN SL, WOO JM, MICHALAK N, DING D. Dietary vitamin C supplementation reduces noise-induced hearing loss in guinea pigs. *Hear Res* 2005, **202** : 200-208

MILLS CD, LOOS BM, HENLEY CM. Increased susceptibility of male rats to kanamycin-induced cochleotoxicity. *Hear Res* 1999, **128** : 75-79

MOORE BC, MARRIAGE J, ALCANTARA J, GLASBERG BR. Comparison of two adaptive procedures for fitting a multi-channel compression hearing aid. *Int J Audiol* 2005, **44** : 345-357

MORI T, FUJIMURA K, YOSHIDA M, SUZUKI H. Effects of glucocorticoid receptor antagonist on CAPs threshold shift due to short-term sound exposure in guinea pigs. *Auris Nasus Larynx* 2004, **31** : 395-399

MULLER M, KLINKE R, ARNOLD W, OESTREICHER E. Auditory nerve fibre responses to salicylate revisited. *Hear Res* 2003, **183** : 37-43

NAGY I, BODMER M, BRORS D, BODMER D. Early gene expression in the organ of Corti exposed to gentamicin. *Hear Res* 2004, **19** : 1-8

NELSON EG, HINOJOSA R. Presbycusis: a human temporal bone study of individuals with flat audiometric patterns of hearing loss using a new method to quantify stria vascularis volume. *Laryngoscope* 2003, **113** : 1672-1686

NEUMANN M, ASCHENDORFF A, SCHIPPER J, LASZIG R, KLENZNER T. The influence of insertion depth on the preservation of residual hearing after cochlear implantation. *Laryngorhinootologie* 2005, **84** : 113-116

NIU X, BOGDANOVIC N, CANLON B. The distribution and the modulation of tyrosine hydroxylase immunoreactivity in the lateral olivocochlear system of the guinea-pig. *Neuroscience* 2004, **125** : 725-733

NIU X, TAHERA Y, CANLON B. Protection against acoustic trauma by forward and backward sound conditioning. *Audiol Neurootol* 2004, **9** : 265-273

NORENA A, MICHEYL C, CHERY-CROZE S, COLLET L. Psychoacoustic characterization of the tinnitus spectrum: implications for the underlying mechanisms of tinnitus. *Audiol Neurootol* 2002, **7** : 358-369

NORENA AJ, EGGERMONT JJ. Enriched acoustic environment after noise trauma reduces hearing loss and prevents cortical map reorganization. *J Neurosci* 2005, **25** : 699-705

OCHI K, OHASHI T, KENMOCHI M. Hearing impairment and tinnitus pitch in patients with unilateral tinnitus: comparison of sudden hearing loss and chronic tinnitus. *Laryngoscope* 2003, **113** : 427-431

OHLEMILLER KK, WRIGHT JS, HEIDBREder AF. Vulnerability to noise-induced hearing loss in 'middle-aged' and young adult mice: a dose-response approach in CBA, C57BL, and BALB inbred strains. *Hear Res* 2000, **149** : 239-247

OHLEMILLER KK. Age-related hearing loss: the status of Schuknecht's typology. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004, **12** : 439-443

OLIVEIRA JA, CANEDO DM, ROSSATO M, ANDRADE MH. Self-protection against aminoglycoside ototoxicity in guinea pigs. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004, **131** : 271-279

PAKKONEN R, LEHTOMAKI K. Protection efficiency of hearing protectors against military noise from handheld weapons and vehicles. *Noise Health* 2005, **7** : 11-20

PARK SK, CHOI D, RUSSELL P, JOHN EO, JUNG TT. Protective effect of corticosteroid against the cytotoxicity of aminoglycoside otic drops on isolated cochlear outer hair cells. *Laryngoscope* 2004, **114** : 768-771

PASSALI D, DAMIANI V, MORA R, PASSALI FM, PASSALI GC, BELLUSSI L. P0 antigen detection in sudden hearing loss and Meniere's disease: a new diagnostic marker? *Acta Otolaryngol* 2004, **124** : 1145-1148

PENG BG, CHEN S, LIN X. Aspirin selectively augmented N-methyl-D-aspartate types of glutamate responses in cultured spiral ganglion neurons of mice. *Neurosci Lett* 2003, **343** : 21-24

PETERS U, PREISLER-ADAMS S, LANVERS-KAMINSKY C, JURGENS H, LAMPRECHT-DINNESEN A. Sequence variations of mitochondrial DNA and individual sensitivity to the ototoxic effect of cisplatin. *Anticancer Res* 2003, **23** : 1249-1255

PICHORA-FULLER MK, SOUZA PE. Effects of aging on auditory processing of speech. *Int J Audiol* 2003, **42** Suppl 2 : 2S11-2S16

PICKLES JO. Mutation in mitochondrial DNA as a cause of presbycusis. *Audiol Neurootol* 2004, **9** : 23-33

POLAK M, HODGES A, BALKANY T. ECAP, ESR and subjective levels for two different nucleus 24 electrode arrays. *Otol Neurootol* 2005, **6** : 639-645

PREVIATI M, LANZONI I, CORBACELLA E, MAGOSSO S, GIUFFRE S, et coll. RNA expression induced by cisplatin in an organ of Corti-derived immortalized cell line. *Hear Res* 2004, **196** : 8-18

RAJAN R. Crossed and uncrossed olivocochlear pathways exacerbate temporary shifts in hearing sensitivity after narrow band sound trauma in normal ears of animals with unilateral hearing impairment. *Audiol Neurootol* 2003, **8** : 250-262

RASK-ANDERSEN H, BOSTROM M, GERDIN B, KINNEFORS A, NYBERG G, et coll. Regeneration of human auditory nerve. In vitro/in vivo demonstration of neural progenitor cells in adult human and guinea pig spiral ganglion. *Hear Res* 2005, **203** : 180-191

REA SL, WU D, CYPSEY JR, VAUPEL JW, JOHNSON TE. A stress-sensitive reporter predicts longevity in isogenic populations of *Caenorhabditis elegans*. *Nat Genet* 2005, **37** : 894-898. Epub 2005 Jul 24

REYNOLDS P, GARDNER D, LEE R. Tinnitus and psychological morbidity: a cross-sectional study to investigate psychological morbidity in tinnitus patients and its relationship with severity of symptoms and illness perceptions. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2004, **29** : 628-634

RUBINSTEIN JT, TYLER RS, JOHNSON A, BROWN CJ. Electrical suppression of tinnitus with high-rate pulse trains. *Otol Neurootol* 2003, **24** : 478-485

RUEL J, WANG J, PUJOL R, HAMEG A, DIB M, PUEL JL. Neuroprotective effect of riluzole in acute noise-induced hearing loss. *Neuroreport* 2005, **16** : 1087-1090

RZADZINSKA AK, SCHNEIDER ME, DAVIES C, RIORDAN GP, KACHAR B. An actin molecular treadmill and myosins maintain stereocilia functional architecture and self-renewal. *J Cell Biol* 2004, **164** : 887-897

SAGE C, HUANG M, KARIMI K, GUTIERREZ G, VOLLRATH MA, et coll. Proliferation of functional hair cells in vivo in the absence of the retinoblastoma protein. *Science* 2005, **307** : 1114-1118

SALIBA I, CALMELS MN, WANNA G, IVERSENC G, JAMES C, et coll. Binaurality in middle ear implant recipients using contralateral digital hearing AIDS. *Otol Neurotol* 2005, **26** : 680-685

SANCHEZ E, LOPEZ-ESCAMEZ JA, LOPEZ-NEVOT MA, LOPEZ-NEVOT A, CORTES R, MARTIN J. Absence of COCH mutations in patients with Meniere disease. *Eur J Hum Genet* 2004, **12** : 75-78

SCHOEN F, MUELLER J, HELMS J, NOPP P. Sound localization and sensitivity to interaural cues in bilateral users of the Med-El Combi 40/40+cochlear implant system. *Otol Neurotol* 2005, **26** : 429-437

SEIDMAN MD, AHMAD N, BAI U. Molecular mechanisms of age-related hearing loss. *Ageing Res Rev* 2002, **1** : 331-343

SEIDMAN M, BABU S, TANG W, NAEM E, QUIRK WS. Effects of resveratrol on acoustic trauma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003, **129** : 463-470

SEIDMAN MD, AHMAD N, JOSHI D, SEIDMAN J, THAWANI S, QUIRK WS. Age-related hearing loss and its association with reactive oxygen species and mitochondrial DNA damage. *Acta Otolaryngol Suppl* 2004, **552** : 16-24

SEIDMAN MD, VIVEK P, DICKINSON W. Neural response telemetry results with the nucleus 24 contour in a perimodiolar position. *Otol Neurotol* 2005, **26** : 620-623

SEN P, GEORGALAS C, PAPESCH M. Co-morbidity of migraine and Meniere's disease - is allergy the link? *J Laryngol Otol* 2005, **119** : 455-460

SHEPHERD RK, COCO A, EPP SB, CROOK JM. Chronic depolarization enhances the trophic effects of brain-derived neurotrophic factor in rescuing auditory neurons following a sensorineural hearing loss. *J Comp Neurol* 2005, **486** : 145-158

SHIMIZU Y, HAKUBA N, HYODO J, TANIGUCHI M, GYO K. Kanamycin ototoxicity in glutamate transporter knockout mice. *Neurosci Lett* 2005, **380** : 243-246

SILVERSTEIN H, ATKINS J, THOMPSON JH JR, GILMAN N. Experience with the SOUNDTEC implantable hearing aid. *Otol Neurotol* 2005, **26** : 211-217

SIMPSON A, HERSBACH AA, MCDERMOTT HJ. Improvements in speech perception with an experimental nonlinear frequency compression hearing device. *Int J Audiol* 2005, **44** : 281-292

SISNEROS JA, FORLANO PM, DEITCHER DL, BASS AH. Steroid-dependent auditory plasticity leads to adaptive coupling of sender and receiver. *Science* 2004, **305** : 404-407

SMITH AW. The World Health Organisation and the prevention of deafness and hearing impairment caused by noise. *Noise Health* 1998, **1** : 6-12

SMITH ZM, DELGUTTE B, OXENHAM AJ. Chimaeric sounds reveal dichotomies in auditory perception. *Nature* 2002, **416** : 87-90

SMITH PF, DARLINGTON CL. Drug treatments for subjective tinnitus: serendipitous discovery versus rational drug design. *Curr Opin Investig Drugs* 2005, **6** : 712-716

SMITH WK, SANKAR V, PFLEIDERER AG. A national survey amongst UK otolaryngologists regarding the treatment of Meniere's disease. *J Laryngol Otol* 2005, **119** : 102-105

SODERMAN AC, MOLLER J, BAGGER-SJOBACK D, BERGENIUS J, HALLQVIST J. Stress as a trigger of attacks in Meniere's disease. A case-crossover study. *Laryngoscope* 2004, **114** : 1843-1848

STENBERG AE, SIMONOSKA R, STYGAR D, SAHLIN L, HULTCRANTZ M. Effect of estrogen and antiestrogens on the estrogen receptor content in the cochlea of ovariectomized rats. *Hear Res* 2003, **182** : 19-23

STERN RE, LALWANI AK. Audiologic evidence for further genetic heterogeneity at DFNA2. *Acta Otolaryngol* 2002, **122** : 730-735

SUGAHARA K, INOUE S, IZU H, KATOH Y, KATSUKI K, et coll. Heat shock transcription factor HSF1 is required for survival of sensory hair cells against acoustic overexposure. *Hear Res* 2003, **182** : 88-96

SUGAHARA K, SHIMOGORI H, OKUDA T, TAKEMOTO T, HASHIMOTO M, YAMASHITA H. Cochlear administration of adenosine triphosphate facilitates recovery from acoustic trauma (temporary threshold shift). *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2004, **66** : 80-84

TADROS SF, FRISINA ST, MAPES F, FRISINA DR, FRISINA RD. Higher serum aldosterone correlates with lower hearing thresholds: A possible protective hormone against presbycusis. *Hear Res* 2005, **209** : 10-18

TAKEMURA K, KOMEDA M, YAGI M, HIMENO C, IZUMIKAWA M, et coll. Direct inner ear infusion of dexamethasone attenuates noise-induced trauma in guinea pig. *Hear Res* 2004, **196** : 58-68

TAKUMIDA M, ANNIKO M. Heat shock protein 70 delays gentamicin-induced vestibular hair cell death. *Acta Otolaryngol* 2005, **125** : 23-28

THOMSEN J, SASS K, ODKVIST L, ARLINGER S. Local overpressure treatment reduces vestibular symptoms in patients with Meniere's disease: a clinical, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Otol Neurotol* 2005, **26** : 68-73

TOPPILA E, PYYKKO I, STARCK J. Age and noise-induced hearing loss. *Scand Audiol* 2001, **30** : 236-244

UNAL OF, GHOREISHI SM, ATAS A, AKYUREK N, AKYOL G, GURSEL B. Prevention of gentamicin induced ototoxicity by trimetazidine in animal model. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005, **69** : 193-199

VAN RUIJVEN MW, DE GROOT JC, HENDRIKSEN F, SMOORENBURG GF. Immunohistochemical detection of platinated DNA in the cochlea of cisplatin-treated guinea pigs. *Hear Res* 2005a, **203** : 112-121

VAN RUIJVEN MW, DE GROOT JC, KLIS SF, SMOORENBURG GF. The cochlear targets of cisplatin: an electrophysiological and morphological time-sequence study. *Hear Res* 2005b, **205** : 241-248

VAZQUEZ AE, JIMENEZ AM, MARTIN GK, LUEBKE AE, LONSBURY-MARTIN BL. Evaluating cochlear function and the effects of noise exposure in the B6.CAST+Ahl mouse with distortion product otoacoustic emissions. *Hear Res* 2004, **194** : 87-96

VICENTE-TORRES MA, GIL-LOYZAGA P. Age- and gender-related changes in the cochlear sympathetic system of the rat. *Neurosci Lett* 2002, **319** : 177-179

VINCENT C, FRAYSSE B, LAVIEILLE JP, TRUY E, STERKERS O, VANEECLOO FM. A longitudinal study on postoperative hearing thresholds with the Vibrant Soundbridge device. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004, **2619** : 493-496

WANG Y, LIBERMAN MC. Restraint stress and protection from acoustic injury in mice. *Hear Res* 2002, **165** : 96-102

WAZEN JJ, GHOSAINI SN, SPITZER JB, KULLER M. Localization by unilateral BAHA users. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005, **132** : 928-932

WEI X, ZHAO L, LIU J, DODEL RC, FARLOW MR, DU Y. Minocycline prevents gentamicin-induced ototoxicity by inhibiting p38 MAP kinase phosphorylation and caspase 3 activation. *Neuroscience* 2005, **131** : 513-21

WEISZ N, VOSS S, BERG P, ELBERT T. Abnormal auditory mismatch response in tinnitus sufferers with high-frequency hearing loss is associated with subjective distress level. *BMC Neurosci* 2004, **5** : 8

WEISZ N, WIENBRUCH C, DOHRMANN K, ELBERT T. Neuromagnetic indicators of auditory cortical reorganization of tinnitus. *Brain* 2005, **128** : 2722-2731

WELGAMPOLA MS, COLEBATCH JG. Characteristics and clinical applications of vestibular-evoked myogenic potentials. *Neurology* 2005, **64** : 1682-1688

WILLOTT JF, BROSS L. Effects of prolonged exposure to an augmented acoustic environment on the auditory system of middle-aged C57BL/6J mice: cochlear and central histology and sex differences. *J Comp Neurol* 2004, **472** : 358-370

WISE AK, RICHARDSON R, HARDMAN J, CLARK G, O'LEARY S. Resprouting and survival of guinea pig cochlear neurons in response to the administration of the neurotrophins brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3. *Comp Neurol* 2005, **487** : 147-165

WU WJ, SHA SH, MCLAREN JD, KAWAMOTO K, RAPHAEL Y, SCHACHT J. Aminoglycoside ototoxicity in adult CBA, C57BL and BALB mice and the Sprague-Dawley rat. *Hear Res* 2001, **158** : 165-178

XU L, CHEN W, XING C. Determination of the point of gene mutation in two types of tissue from the aminoglycoside antibiotics induced deaf patients. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2001, **15** : 149-151

YAMASHITA D, JIANG HY, LE PRELL CG, SCHACHT J, MILLER JM. Post-exposure treatment attenuates noise-induced hearing loss. *Neuroscience* 2005, **134** : 633-642

YANG M, ZHENG J, YANG Q, YAO H, CHEN Y, TAN H, et coll. Frequency-specific association of antibodies against heat shock proteins 60 and 70 with noise-induced hearing loss in Chinese workers. *Cell Stress Chaperones* 2004, **9** : 207-213

ZENG FG, NIE K, STICKNEY GS, KONG YY, VONGPHOE M, et coll. Speech recognition with amplitude and frequency modulations. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005, **102** : 2293-2298

ZHU M, YANG T, WEI S, DEWAN AT, MORELL RJ, et coll. Mutations in the gamma-actin gene (ACTG1) are associated with dominant progressive deafness (DFNA20/26). *Am J Hum Genet* 2003, **73** : 1082-1091

ZHURAVSKII SG, LOPOTKO AI, TOMSON VV, IVANOV AG, CHOMSKII AN, NURSKII KV. Protective effect of calcium channel blocker verapamil on morphological and functional state of hair cells of the organ of corti in experimental kanamycin-induced ototoxicity. *Bull Exp Biol Med* 2002, **133** : 404-407

ZHURAVSKII SG, ALEKSANDROVA LA, SIROT VS, IVANOV SA. Natural antioxidant L-carnosine inhibits LPO intensification in structures of the auditory analyzer under conditions of chronic exposure to aminoglycoside antibiotics. *Bull Exp Biol Med* 2004a, **138** : 361-364

ZHURAVSKII SG, ALEKSANDROVA LA, IVANOV SA, SIROT VS, LOPOTKO AI, ZHLOBA AA. Protective effect of carnosine on excitable structures of the auditory apparatus in albino rats with acute acoustic trauma. *Bull Exp Biol Med* 2004b, **137** : 98-102

ZOU J, PYYKKO I, BRET LAU P, KLASON T, BJELKE B. In vivo visualization of endolymphatic hydrops in guinea pigs: magnetic resonance imaging evaluation at 4.7 tesla. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003, **112** : 1059-1065