

---

Articolo originale

---

**LA PRESBIACUSIA**

*PRESBYCUSIS*

G. RALLI, C. MIZZONI, C. CLEMENTI, C. CARAMANICO

Dipartimento "Organi di Senso", Università "Sapienza" - Roma

**Riassunto**

*La presbiacusia è un'ipoacusia bilaterale delle alte frequenze, frequente negli anziani over 60, che si associa ad un danno centrale con indebolimento dell'attenzione uditiva, della memoria a breve e lungo termine e decremento dell'accuratezza dell'informazione uditivo linguistica. Si riconoscono sei forme istopatologiche secondo Schuknecht: sensoriale, neurale, metabolica, meccanica, mista e indeterminata. È una patologia multifattoriale alla cui base eziopatogenetica si riconoscono fattori ambientali (rumori, traumi cranici, farmaci ototossici, malattie metaboliche e cardiovascolari) e fattori genetici predisponenti (locus Ahl1 codificante per la caderina23, il fattore di trascrizione BCL11B, mutazioni del gene KCNQ4 e di geni coinvolti nel processo apoptotico TP2,DFNA5). È stato suggerito uno screening sugli over 65 condotto dai medici di famiglia chiedendo se vi siano problemi di udito, equilibrio o recenti cadute. Alcuni suggeriscono il questionario Hearing Handicap Inventory in the Elderly, con lo scopo di individuare i problemi che il deficit di tipo uditivo comporta nel paziente.*

**Parole chiave:** Presbiacusia, attenzione uditiva, patologia multifattoriale, Hearing Handicap inventory in the elderly

**Abstract**

*Presbycusis is a bilateral hearing loss of high frequencies, common in patients over 60, which is associated with central auditory damage linked to an impairment of auditory attention, to a decrease of short and long term memory and of the accuracy of the auditory-linguistic information. Presbycusis is classified into six categories, as based on Schuknecht's classification: sensory, neural, metabolic or strial, cochlear conductive, mixed and indeterminate types. Presbycusis is a multifactorial pathology whose main etiopathogenetic factors include environmental factors - such as noises, head injury, ototoxic drugs, metabolic and cardiovascular diseases - and predisposing genetic factors - such as Ahl1 locus, responsible for coding cadherins 23, the transcription factor Bcl11b, the mutation of the gene KCNQ4 and of the genes TP2,DFNA5 involved in the apoptotic process. It has been suggested that a screening should be conducted by family doctors on patients over 65, asking them if they have suffered hearing and balance disorders or recent falls. Some doctors propose the questionnaire "Hearing Handicap Inventory in the Elderly" in order to identify the problems which may occur in the patient with auditory deficiency.*

**Keywords:** Presbycusis, auditory attention, multifactorial pathology, Hearing Handicap Inventory in the Elderly

## Introduzione

Il termine **presbiacusia**, dal greco “prèsbys”= vecchio, logoro e “akoe”= udito (Lowell e Paparella, 1977) viene utilizzato genericamente per indicare una **diminuzione dell’efficienza della percezione uditiva presente nelle persone anziane, che non hanno avuto altre patologie dell’orecchio.**

Questa condizione è caratterizzata da una **ipoacusia bilaterale delle alte frequenze, con difficoltà nella percezione del linguaggio, rallentamento dei processi centrali di integrazione delle informazioni acustiche e difficoltà nella localizzazione dei suoni.**

È presente un danno centrale che si manifesta con l’indebolimento dell’attenzione uditiva, della memoria a breve e lungo termine e del decremento dell’accuratezza dell’informazione uditivo-linguistica. La presbiacusia contribuisce ad una perdita dell’autosufficienza e conduce ad un **isolamento sociale e alla depressione.**

La patologia presenta un’insorgenza graduale con un decorso progressivo ed interessa l’80% degli anziani, pertanto rappresenta il più frequente deficit sensoriale dopo i 60 anni (Sousa et al., 2009, Guerra et al., 2010, Huang et al., 2010).

I fattori che sono alla base della sua insorgenza sono endogeni (mutamenti biologici di cellule, tessuti e sistemi) ed esogeni (esposizione al rumore o a sostanze chimiche).

La presbiacusia dell’orecchio interno è stata concettualizzata in termini di specifiche forme istopatologiche, ritenute responsabili dei quadri clinici osservati.

Lo schema organizzativo più importante in questo senso è quello di Schuknecht (1964; 1974), che riconosce **6 diversi tipi di danno istologico dell’orecchio interno.**

### Sensoriale

Tale condizione è caratterizzata da un **processo degenerativo che colpisce in particolare le cellule sensoriali cigliate esterne e le cellule sostegno.** Il danno si presenta prevalentemente a livello del **giro basale della coclea** e diminuisce progressivamente andando verso l’apice.

Il processo degenerativo è diverso per gravità da soggetto a soggetto e nei casi più gravi produce la sostituzione dell’epitelio sensoriale con cellule indifferenziate.

All’atrofia dell’epitelio sensoriale del Corti si associa una conseguente degenerazione neuronale del giro basale della coclea con perdita di fibre dendritiche.

Il microscopio elettronico ha dimostrato che l’iniziale alterazione delle cellule cigliate è la perdita delle stereociglia e che il segno più frequente del loro invecchiamento è l’accumulo di granuli di lipofuscina localizzata nel polo apicale. La presenza di lipofuscina è conseguente alla degradazione delle membrane cellulari, che rappresenta uno dei fenomeni dell’invecchiamento cellulare.

Il quadro audiometrico si caratterizza da una **perdita uditiva simmetrica modulata sui acuti.**

### Neurale

Tale forma si caratterizza con la **perdita di neuroni del ganglio spirale con degenerazione più o meno marcata dei loro prolungamenti del giro basale della coclea.** Le cellule cigliate sono poco danneggiate e la stria vascolare è conservata.

Il profilo audiometrico è caratterizzato da una perdita pantonale dell’udito e dal deterioramento della discriminazione vocale.

### Metabolica

Si caratterizza con una **atrofia della stria vascolare bilaterale e simmetrica.**

Al microscopio elettronico sono stati osservati due tipi di atrofia: un’atrofia a chiazze, più severa nella regione apicale e basale della coclea ed un’atrofia diffusa. Le conseguenze dell’atrofia della stria vascolare si ripercuotono sulla regolazione dell’omeostasi dell’endolinfa. Il quadro audiometrico è quello di una **perdita pantonale della sensibilità uditiva.**

### Meccanica

Si caratterizza con un’alterazione ultrastrutturale delle stereociglia, del legamento spirale e dell’elasticità della membrana basilare. L’ipoacusia è pantonale.

### Mista

Si caratterizza dalla concomitante presenza di una **lesione a livello delle cellule cigliate cocleari ed una perdita di neuroni del ganglio spirale e del tessuto striale.**

**Clinicamente il quadro audiometrico rispecchia le alterazioni cocleari con conseguenti modificazioni della soglia tonale e discriminazione vocale.**

### Indeterminata

Si definisce indeterminata il 25% delle presbiacusie nelle quali non sono riscontrabili lesioni istologiche a livello cocleare correlabili con quadri descritti precedentemente. In particolare si tratta di casi in cui vi è un'alterazione di soglia uditiva sulle frequenze gravi.

### Eziopatogenesi

La funzione uditiva comprende un'attività periferica (orecchio esterno, medio, interno e nervo VIII), un'attività centrale (processi di attenzione e memoria) e un'attività cognitiva (loudness, localizzazione spaziale, comprensione del linguaggio, discriminazione dal rumore). La presbiacusia è una malattia complessa e multifattoriale, alla cui base eziopatogenetica possono essere rilevati fattori ambientali o accidentali e fattori genetici predisponenti.

Tra i primi sono degni di nota: ambiente rumoroso (Gates et al, 2000; Kujawa and Liberman, 2006, Wilson, 2011, Campo et al, 2011); trauma cranico (Rosenhall et al., 1993, Daniellidis et al., 2007); numero di amalgame dentarie (Rothwell et al., 2008); fattori legati allo stile di vita, come assunzione di farmaci o sostanze ototossiche (Rosenhall et al., 1993, Popelka et al., 2000, Chang et al., 2006, Selimoglu, 2007, Mukherjea et al., 2011, Tabuchi et al., 2011); malattie metaboliche (Kurien et al, 1989, Uchida et al., 2010, Kovacii et al, 2009, Olmos et al., 2011) e cardiovascolari (Nakashima et al., 2003, Torre et al., 2005, Gopinath et al., 2009, Friedland et al., 2009, Hull et al., 2010, Hutchinson et al., 2010, Gates et al., 2011).

Controverso resta il ruolo del fumo, della malnutrizione e dell'abuso di alcool (Cruickshanks et al., 1998, Popelka et al., 2000, Itoh et al., 2001, Nomura et al., 2005).

Gli aspetti metabolici sono influenzati da tutte queste condizioni sistemiche e possono agire a livello della circolazione cocleare. È stato dimostrato che l'attività cocleare impone un consumo energetico e richiede la presenza di ossigeno e glucosio, nonché la rimozione dei cataboliti tossici, garantite dalla regolazione del flusso ematico cocleare (Quirk et al., 1991, Ryan et al., 1988, Sheibe et al., 1992), in particolare dall'arteria spirale modiolare e dalle sue ramificazioni (Wangemann, 2002, Jang et al., 2007).

La coclea ha due sistemi microvascolari: i capillari della stria vascolare ed i capillari del legamento spirale, entrambi collocati sulla parete laterale ad una distanza di 0,1 micrometri dalle cellule sensoriali dell'organo di Corti (Axelsson, 1968). I capillari del legamento spirale sembrano deputati principalmente alla regolazione del flusso ematico cocleare (Wangemann e Liu, 1996), mentre la stria vascolare gioca un ruolo chiave nel mantenere e regolare il potenziale, il trasporto ionico e l'equilibrio dell'endolinfa cocleare, necessari per la funzione di trasduzione delle cellule sensoriali (Salt et al., 1987, Juhn et al., 2001, Boettger et al., 2002, Raichle et al., 2006, Nin et al., 2008, Dai e Shi, 2011).

Sulla base di recenti studi circa la patogenesi del danno alle cellule labirintiche, è stato attribuito un ruolo importante ai fattori ambientali ed agli stili di vita, entrambi determinanti l'aumento delle popolazioni di radicali liberi nell'organismo.

I radicali liberi potrebbero influenzare il grado con cui noxae patogene esterne impattano su una condizione di base geneticamente determinata, in quanto sono considerati i mediatori finali del danno e dell'apoptosi cellulare con effetto ototossico (Kujoth et al., 2005, Riva et al., 2007, Gopinath et al 2010, Menardo et al., 2012). L'evidenza sperimentale suggerisce che la disfunzione mitocondriale insieme alla presenza di elevate quantità di specie reattive dell'ossigeno (ROS), giocano un ruolo fondamentale nei processi di invecchiamento delle cellule cocleari (Someya e Prolla, 2010, Kundu et al., 2012.). Infine, disfunzioni immunologiche e fenomeni autoimmuni potrebbero accelerare la degenerazione uditiva associata all'età (Iwai et al., 2003).

La complessità eziopatogenetica e la variabilità dei fattori ambientali e degli stili di vita rendono difficile eseguire un vero e proprio screening per la presbiacusia in quanto non facilmente distinguibili da fattori accidentali intercorsi "una tantum".

Le norme ISO 7029 riguardanti la soglia uditiva media in ampie popolazioni di soggetti hanno riscontrato una elevata differenza interindividuale nella perdita uditiva età-dipendente. Infatti, se consideriamo ad esempio la varianza della soglia a 4 KHz per un anziano di 70 anni, possiamo osservare che la differenza tra 10° e 90° percentile è di 50 dB. Questa varianza non può essere spiegata solamente sulla base di una diversa entità e un diverso numero di fattori

ambientali interscambi nell'esperienza dei singoli individui, ma implica il ruolo di fattori genetici, confermati dal fatto che spesso una predisposizione alla perdita uditiva di tipo presbiacusico ricorre nell'ambito della stessa famiglia (Christensen et al, 2001).

Nel 1997 è stato identificato il primo locus della presbiacusia nel topo, denominato Ahl 1 (Age Related Hearing Loss) e localizzato sul cromosoma 10. In seguito è stato stabilito che il locus codificava per la caderina 23 (Noben-Trauth et al, 2003). Nella coclea l'otocaderina 23 (Cdh23) forma probabilmente i link laterali delle stereociglia. Il funzionamento della Cdh23 è strettamente dipendente dalla concentrazione di Ca<sup>++</sup> attorno alle stereociglia. Di conseguenza, l'omeostasi del Ca<sup>++</sup> è fondamentale nel funzionamento delle cellule cigliate e può determinare la predisposizione all'invecchiamento o la debolezza nei confronti di agenti esterni come il rumore. Un secondo locus Ahl2 è stato localizzato sul cromosoma 5, sempre nei topi NOD/Ltj (Johnson e Zheng, 2002); un terzo locus Ahl3 sul cromosoma 17, topi B6 (Nemoto et al, 2004) ed un quarto locus Ahl4 sul cromosoma 10 distale nei topi A/J.

Un altro esempio riguarda il fattore di trascrizione BCL11B (B-cell leukemia/lymphoma 11b) o CTIP2 (COUP-TF interacting protein 2), espresso nelle cellule di vari tessuti incluse le cellule cigliate esterne della coclea. La ridotta espressione di questo gene è associato ad un deterioramento precoce della funzione uditiva nei topi eterozigoti per il fattore disattivato rispetto alla linea selvatica (Okumura et al., 2012).

È quindi intuibile come i geni che potenzialmente possano essere implicati nella presbiacusia siano numerosi e vi sono ormai molti modelli di presbiacusia nel topo che non sempre trovano corrispondenza nell'uomo. Tuttavia si comincia, anche nell'uomo, ad analizzare molti di questi meccanismi che sono spesso complessi, presentando diversi fattori che ne influenzano il fenotipo, che quindi risulterà variabile. Ad esempio il locus localizzato sul cromosoma 3q22 è già associato ad una forma autosomica dominante di perdita uditiva (DFNA18) (Bonsch et al., 2001), ma potrebbe in alcuni casi essere associato ad una forma di perdita con le caratteristiche della presbiacusia.

La complessità dell'espressione genetica è dimostrata da fatto che questo locus si sovrappone al locus per la Distrofia Muscolare tipo

2, infatti una caratteristica clinica che talvolta si riscontra nei pazienti con questa Distrofia Muscolare è appunto la perdita uditiva. Talvolta questa perdita uditiva può rappresentare anche l'unico sintomo in gruppi familiari con forme di Distrofia Muscolare tipo 1, infatti anche il locus associato a questa malattia (Distrofia Muscolare di tipo 1) è accanto ad un locus noto per determinare un'ipoacusia autosomica dominante (DFNA4), sul cromosoma 19.

È stato ipotizzato quindi che vi siano mutazioni in grado di influenzare l'espressione di geni limitrofi. Inoltre vi sono altri geni sul cromosoma 3q22 associati a perdita uditiva autosomica recessiva (DFNB15) e sindrome di Usher (USH3). Anche se i fenotipi associati a questi loci presentano un'ipoacusia più profonda, nelle fasi iniziali sono interessate le frequenze acute con una progressione che successivamente coinvolge tutte le frequenze (Garringer et al, 2006). Nella presbiacusia potrebbe essere implicato questo locus, magari da forme di influenza genetica che minimizzano l'alterazione funzionale di quei geni.

È stata dimostrata recentemente una significativa associazione tra alcuni polimorfismi di singoli nucleotidi (SNP) del gene KCNQ4 e la presenza di presbiacusia (Van Eyken et al, 2006). Questo gene localizzato sul cromosoma 1, codifica per una proteina costituente un canale di trasporto per il potassio a livello della stria vascolare, le cui mutazioni causano una sordità non sindromica autosomica dominante, DFNA2, che determina una sordità maggiormente accentuata sulle frequenze acute e progressiva.

Un altro aspetto importante riguarda la genetica dell'apoptosi. Normalmente una cellula sana mantiene un delicato equilibrio tra fattori pro- e anti-apoptotici, che le permettono di vivere e proliferare. Se questo equilibrio viene meno possono chiaramente insorgere delle patologie o un invecchiamento precoce. Anche in relazione alla funzione uditiva conosciamo il ruolo chiave che gioca l'apoptosi cellulare, come nel caso dell'ipoacusia da trauma acustico o dell'ototossicità determinata da farmaci quali gli aminoglicosidi o il cisplatino. Inoltre è stato dimostrato un ruolo importante dell'apoptosi anche nell'ipoacusia correlata all'età. Recentemente, sono state identificate diverse mutazioni in grado di influenzare il processo di apoptosi, che sono causa di ipoacusia monogenica. Questi geni sono TJP2, DFNA5 e MSRB3. Questo implica

che l'apoptosi non solo contribuisce alla patologia di forme acquisite di ipoacusia, ma anche che vi sono forme ereditarie di ipoacusia che sono determinate da mutazioni di questi geni (Op de Beeck et al., 2011).

Le N-acetiltransferasi (NAT) svolgono un ruolo nella detossificazione da radicali liberi tossici. La frequenza degli alleli delle NAT2 e i fenotipi variano nei diversi gruppi etnici. I genotipi possono essere classificati come genotipi null, eterozigoti o selvatico a seconda della presenza o meno di una delezione de gene. Metà dei caucasici e degli afroamericani sono omozigoti per la delezione (genotipo null) (Vatsis et al., 1993,). Unal (2005) e colleghi hanno dimostrato che un polimorfismo del gene codificante per l'enzima NAT2 si associa alla presbiacusia nella popolazione Turca.

L'identificazione dei fattori genetici implicati nella presbiacusia potrebbe avere ricadute pratiche importanti: ad esempio soggetti geneticamente predisposti potrebbero essere più strettamente monitorati e protetti da rumore, solventi, farmaci ototossici, traumi e stress ossidativo, rispetto a soggetti non predisposti o potrebbero beneficiare di terapie molto specifiche.

## Clinica

Da quanto esposto si deduce la grande difficoltà nel distinguere le varie tipologie di presbiacusia clinica e genetica. Ciò nonostante, è stato suggerito che uno screening per la perdita uditiva potrebbe essere condotto dai medici di famiglia sugli over 65, domandando semplicemente se vi siano problematiche uditive o di equilibrio o episodi recenti di cadute o perdite di equilibrio (Strawbridge et al., 2000).

La riduzione dell'efficienza della funzione vestibolare che si associa spesso alla presbiacusia è infatti uno dei fattori che aumentano il rischio di caduta. Inoltre uno screening di questo tipo

è stato considerato efficace per la prevenzione dal Servizio di Prevenzione degli Stati Uniti (U.S. Preventative Services Task Force Screening for Hearing Impairment, 1996) che lo ha classificato al 15esimo posto, addirittura precedendo l'osteoporosi, il colesterolo ed il diabete.

Non vi sono evidenze che favoriscano una particolare procedura di screening, perciò il medico di famiglia può decidere come meglio stabilire la funzionalità uditiva, di equilibrio, il rischio di caduta e la sicurezza generale del paziente tenendo presente che il rischio di caduta può essere favorito da disturbi dell'equilibrio e dalla presbiacusia (Maciosek et al., 2006).

Alcuni suggeriscono di utilizzare il questionario Hearing Handicap Inventory in the Elderly (HHIE) (tab. 1), validato nella versione italiana. Lo scopo di questa scala valutativa è quello di individuare i problemi che il deficit uditivo comporta nella persona adulta e anziana, in quanto è dimostrato come pari livelli di deficit uditivi non corrispondano ad analoghi livelli di handicap (Weinstein et al., 1983).

È necessario selezionare una delle 3 opzioni disponibili ("si", "talvolta", "no"). La valutazione del punteggio finale viene suddivisa in due categorie: sfera emotiva (E) e sfera sociale (S). Questo determinerà un punteggio parziale composto dai punteggi corrispettivi di ciascuna categoria ed un punteggio totale che corrisponderà alla somma dei punteggi parziali (E+S). Alla fine, per ogni categoria, avremo tre tipi di risultati che andranno da 0 a 20 punti: basso (0-4), medio (6-10) e alto (12-20). Nel punteggio totale invece potremo ottenere punteggi da 0 a 40, dove raggiungere il massimo (40) significa la presenza e la consapevolezza dell'handicap, al contrario il minimo (0) indica o un'assenza di handicap o una non consapevolezza dello stesso. Il paziente che risultasse in ogni modo con un sospetto per ipoacusia o disturbo vestibolare può essere poi indirizzato ad una più approfondita diagnosi audiologica con un migliore controllo del rischio di caduta e della sicurezza in senso lato del paziente.

**Tabella 1. Questionario di screening uditivo nell'anziano: Hearing Handicap Inventory in the Elderly**

1. Un problema di udito ti obbliga a usare il telefono meno di quello che ti piacerebbe fare? No Qualche volta Sì
2. Un problema di udito ti crea imbarazzo quando conosci nuove persone? No Qualche volta Sì
3. Un problema di udito ti costringe ad evitare la compagnia di altre persone? No Qualche volta Sì
4. Un problema di udito ti rende irritabile? No Qualche volta Sì
5. Un problema di udito ti fa sentire frustrato mentre parli con i tuoi famigliari? No Qualche volta Sì
6. Un problema di udito ti crea difficoltà a partecipare ad una festa? No Qualche volta Sì
7. Un problema di udito rende difficile ascoltare e capire i colleghi, i collaboratori, i clienti? No Qualche volta Sì
8. Ti senti handicappato a causa del problema di udito? No Qualche volta Sì
9. Un problema di udito ti fa sentire frustrato quando ti trovi con gli amici, i parenti, i vicini? No Qualche volta Sì
10. Un problema di udito ti fa sentire frustrato quando parli con colleghi, collaboratori, clienti? No Qualche volta Sì
11. Un problema di udito ti crea problemi al cinema e/o a teatro? No Qualche volta Sì
12. Un problema di udito ti rende nervoso? No Qualche volta Sì
13. Un problema di udito ti costringe a fare meno visite agli amici, ai parenti, ai vicini rispetto a quanto vorresti? No Qualche volta Sì
14. Un problema di udito causa delle discussioni in famiglia? No Qualche volta Sì
15. Un problema di udito ti causa problemi quando ascolti la radio o la televisione? No Qualche volta Sì
16. Un problema di udito ti costringe a visitare meno i negozi di quanto vorresti? No Qualche volta Sì
17. Un qualsiasi problema o difficoltà nell'udito ti sconvolge completamente? No Qualche volta Sì
18. Un problema di udito ti costringe a restare da solo/a? No Qualche volta Sì
19. Un problema di udito ti obbliga a parlare meno con i famigliari rispetto a quanto vorresti? No Qualche volta Sì
20. Ti sembra che qualsiasi difficoltà con il tuo udito limiti od ostacoli la tua vita personale e sociale? No Qualche volta Sì
21. Un problema di udito ti crea difficoltà quando ti trovi in un ristorante con amici o parenti? No Qualche volta Sì
22. Un problema di udito ti fa sentire depresso? No Qualche volta Sì
23. Un problema di udito ti obbliga ad ascoltare meno radio e tv di quello che vorresti? No Qualche volta Sì
24. Un problema di udito ti fa sentire a disagio quando parli con gli amici? No Qualche volta Sì
25. Un problema di udito ti fa sentire escluso quando ti trovi in un gruppo di persone? No Qualche volta Sì

## Bibliografia

1. Lowell SH, Paparella MM. Presbycusis: what is it? Laryngoscope. 1977 Oct;87(10 Pt 1):1710-7.
2. Sousa CS, Castro Júnior N, Larsson EJ, Ching TH. Risk factors for presbycusis in a socio-economic middle-class sample.
3. Guerra TM, Estevanovic LP, Cavalcante Mde Á, Silva RC, Miranda IC, Quintas VG. Profile of audiometric thresholds and tympanometric curve of elderly patients. Braz J Otorhinolaryngol. 2010 Sep-Oct;76(5):663-6.
4. Huang Q, Tang J. Age-related hearing loss or presbycusis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2010 Aug;267(8):1179-91.
5. Schuknecht HF (1964): Further observations on the pathology of presbycusis. Archives of Otolaryngology, 80: 369-382.
6. Schuknecht HF (1974): Pathology of the ear. Harvard Univ Press, Cambridge.
7. Schuknecht HF (1989): Pathology of presbycusis. In: Geriatric otolaryngology. Decker BC (ed.).
8. Schuknecht HF, Gacek MR (1993): Cochlear pathology in presbycusis. Ann Otol Rhinol Laryngol, 102: 1-16.
9. Gates GA, Schmid P, Kujawa SG, Nam B, D'Agostino R. Longitudinal threshold changes in older men with audiometric notches. Hear Res. 2000 Mar;141(1-2):220-8.
10. Kujawa SG, Liberman MC. Acceleration of age-related hearing loss by early noise exposure: evidence of a misspent youth. J Neurosci. 2006 Feb 15;26(7):2115-23.
11. Wilson RH. Clinical experience with the words-in-noise test on 3430 veterans: comparisons with pure-tone thresholds and word recognition in quiet. J Am Acad Audiol. 2011 Jul-Aug;22(7):405-23.
12. Campo P, Venet T, Rumeau C, Thomas A, Rieger B, Cour C, Cosnier F, Parietti-Winkler C. Impact of noise or styrene exposure on the kinetics of presbycusis. Hear Res. 2011 Oct;280(1-2):122-32.
13. Rosenhall U, Sixt E, Sundh V, Svanborg A. Correlations between presbycusis and extrinsic noxious factors. Audiology. 1993 Jul-Aug;32(4):234-43.
14. Rothwell JA, Boyd PJ. Amalgam dental fillings and hearing loss. Int J Audiol. 2008 Dec;47(12):770-6.
15. Popelka MM, Cruickshanks KJ, Wiley TL, Tweed TS, Klein BE, Klein R, Nondahl DM. Moderate alcohol consumption and hearing loss: a protective effect. J Am Geriatr Soc. 2000 Oct;48(10):1273-8.
16. Chang SJ, Chen CJ, Lien CH, Sung FC. Hearing loss in workers exposed to toluene and noise. Environ Health Perspect. 2006 Aug;114(8):1283-6.
17. Selimoglu E. Aminoglycoside-induced ototoxicity. Curr Pharm Des. 2007;13(1):119-26.
18. Mukherjea D, Rybak LP. Pharmacogenomics of cisplatin-induced ototoxicity. Pharmacogenomics. 2011 Jul;12(7):1039-50.
19. Tabuchi K, Nishimura B, Nakamagoe M, Hayashi K, Nakayama M, Hara A. Ototoxicity: Mechanisms of Cochlear Impairment and its Prevention. Curr Med Chem. 2011 Sep 15.
20. Kurien M, Thomas K, Bhanu TS. Hearing threshold in patients with diabetes mellitus. J Laryngol Otol. 1989 Feb;103(2):164-8.

21. Uchida Y, Sugiura S, Ando F, Nakashima T, Shimokata H. Diabetes reduces auditory sensitivity in middle-aged listeners more than in elderly listeners: a population-based study of age-related hearing loss. *Med Sci Monit.* 2010.
22. Kovacić J, Lajtman Z, Ozegović I, Knezević P, Carić T, Vlasić A. Investigation of auditory brainstem function in elderly diabetic patients with presbycusis. *Int Tinnitus J.* 2009;15(1):79-82.
23. Olmos PR, Borzone GR, Olmos JP, Diez A, Santos JL, Serrano V, Cataldo LR, Anabalón JL, Correa CH. Mitochondrial diabetes and deafness: possible dysfunction of strial marginal cells of the inner ear. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011 Apr;40(2):93-103.
24. Nakashima T, Naganawa S, Sone M, Tominaga M, Hayashi H, Yamamoto H, Liu X, Nuttall AL. Disorders of cochlear blood flow. *Brain Res Brain Res Rev.* 2003 Sep;43(1):17-28.
25. Torre P 3rd, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Nondahl DM. The association between cardiovascular disease and cochlear function in older adults. *J Speech Lang Hear Res.* 2005 Apr;48(2):473-81.
26. Gopinath B, Schneider J, Rochtchina E, Leeder SR, Mitchell P. Association between age-related hearing loss and stroke in an older population. *Stroke.* 2009 Apr; 40(4):1496-8. Epub 2009 Feb 26.
27. Friedman RA, Van Laer L, Huentelman MJ, Sheth SS, Van Eyken E, Corneveaux JJ, Tembe WD, Halperin RF, Thorburn AQ, Thys S, Bonneux S, Fransen E, Huyghe J, Pyykkö I, Cremers CW, Kremer H, Dhooge I, Stephens D, Orzan E, Pfister M, Bille M, Parving A, Sorri M, Van de Heyning PH, Makmura L, Ohmen JD, Linthicum FH Jr, Fayad JN, Pearson JV, Craig DW, Stephan DA, Van Camp G. GRM7 variants confer susceptibility to age-related hearing impairment. *Hum Mol Genet.* 2009 Feb 15;18(4):785-96.
28. Hull RH, Kerschen SR. The influence of cardiovascular health on peripheral and central auditory function in adults: a research review. *Am J Audiol.* 2010 Jun;19(1):9-16.
29. Hutchinson KM, Alessio H, Baiduc RR. Association between cardiovascular health and hearing function: pure-tone and distortion product otoacoustic emission measures. *Am J Audiol.* 2010 Jun;19(1):26-35. Epub 2010 Jan 19.
30. Gates G. In reference to A prospective study of cardiovascular risk factors and incident hearing loss in men. *Laryngoscope.* 2011, Apr; 121(4):894. *Convegno AIOG 2010 | Castrocaro Terme (FC) AIOG – Associazione Italiana di Otorinolaringoiatria e Geriatria | www.aiog.it Pag. 90.*
31. Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE, Wiley TL, Nondahl DM, Tweed TS. Cigarette smoking and hearing loss: the epidemiology of hearing loss study. *JAMA.* 1998 Jun 3;279(21):1715-9.
32. Itoh A, Nakashima T, Arai H, Wakai K, Tamakoshi A, Kawamura T, Ohno Y. Smoking and drinking habits as risk factors for hearing loss in the elderly: epidemiological study of subjects undergoing routine health checks in Aichi, Japan. *Public Health.* 2001 May;115(3):192-6.
33. Nomura K, Nakao M, Yano E. Hearing loss associated with smoking and occupational noise exposure in a Japanese metal working company. *Int Arch Occup Environ Health.* 2005 Apr;78(3):178-84.
34. Quirk WS, Shapiro BD, Miller JM, Nuttall AL (1991) Noise-induced changes in red blood cell velocity in lateral wall vessels of the rat cochlea. *Hear Res* 52: 217-223.
35. Ryan AF, Axelsson A, Myers R, Woolf NK (1988): Changes in cochlear blood flow during acoustic stimulation as determined by 14C-iodoantipyrine autoradiography. *Acta Otolaryngol* 105: 232-241.
36. Scheibe F, Haupt H, Ludwig C (1992) Intensity-dependent changes in oxygenation of cochlear perilymph during acoustic exposure. *Hear Res* 63:19-25.
37. Wangemann P (2002) Cochlear blood flow regulation. *Adv Otorhinolaryngol.*
38. Axelsson A (1968) The vascular anatomy of the cochlea in the guinea pig and in man. *Acta Otolaryngol: Suppl* 243: 243.
39. Wangemann P, Liu J (1996) Osmotic water permeability of capillaries from the isolated spiral ligament: new in-vitro techniques for the study of vascular permeability and diameter. *Hear Res* 95: 49-56.
40. Salt AN, Melichar I, Thalmann R (1987) Mechanisms of endocochlear potential generation by stria vascularis. *Laryngoscope* 97: 984-991.
41. Juhn SK, Hunter BA, Odland RM (2001) Blood-labyrinth barrier and fluid dynamics of the inner ear. *Int Tinnitus J* 7: 72-83.
42. Boettger T, Hubner CA, Maier H, Rust MB, Beck FX, et al. (2002) Deafness and renal tubular acidosis in mice lacking the K-Cl co-transporter Kcc4. *Nature* 416: 874-878.
43. Raichle ME, Mintun MA (2006) Brain work and brain imaging. *Annu Rev Neurosci* 29: 449-476.
44. Nin F, Hibino H, Doi K, Suzuki T, Hisa Y, et al. (2008) The endocochlear potential depends on two K<sup>+</sup> diffusion potentials and an electrical barrier in the stria vascularis of the inner ear. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 1751-1756.
45. Dai M, Shi X. Fibro-vascular coupling in the control of cochlear blood flow. *PLoS One.* 2011;6(6):e20652.
46. Kujoth GC, Hiona A, Pugh TD, Someya S, Panzer K, Wohlgemuth SE, Hofer T, Seo AY, Sullivan R, Jobling WA, Morrow JD, Van Remmen H, Sedivy JM, Yamasoba T, Tanokura M, Weindruch R, Leeuwenburgh C, Prolla TA. Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging. *Science.* 2005 Jul 15;309(5733):481-4.

47. Riva C, Donadieu E, Magnan J, Lavieille JP. Age-related hearing loss in CD/1 mice is associated to ROS formation and HIF target proteins up-regulation in the cochlea. *Exp Gerontol*. 2007 Apr;42(4):327-36.
48. Gopinath B, Flood VM, Rochtchina E, McMahon CM, Mitchell P. Serum homocysteine and folate concentrations are associated with prevalent age-related hearing loss. *J Nutr*. 2010 Aug;140(8):1469-74.
49. Menardo J, Tang Y, Ladrech S, Lenoir M, Casas F, Michel J, Bourien J, Ruel J, Rebillard G, Maurice T, Puel JL, Wang J. Oxidative stress, inflammation, and autophagic stress as the key mechanisms of premature age-related hearing loss in SAMP8 mouse Cochlea. *Antioxid Redox Signal*. 2012 Feb 1;16(3):263-74. doi: 10.1089/ars.2011.4037.
50. Someya S, Prolla TA. Mitochondrial oxidative damage and apoptosis in age-related hearing loss. *Mech Ageing Dev*. 2010 Jul-Aug;131(7-8):480-6.
51. Kundu S, Munjal C, Tyagi N, Sen U, Tyagi AC, Tyagi SC. Folic acid improves inner ear vascularization in hyperhomocysteinemic mice. *Hear Res*. 2012 Feb;284(1-2):42-51.
52. Iwai H, Lee S, Inaba M, et al.: Correlation between accelerated presbycusis and decreased immune functions. *Exp Gerontol* 2003, 38:319–325.
53. Christensen K, Frederiksen H, Hoffman HJ. Genetic and environmental influences on self-reported reduced hearing in the old and oldest old. *J Am Geriatr Soc*. 2001 Nov;49(11):1512-7.
54. Noben-Trauth K, Zheng QY, Johnson KR. Association of cadherin 23 with polygenic inheritance and genetic modification of sensorineural hearing loss. *Nat Genet*. 2003 Sep;35(1):21-3.
55. Johnson KR, Zheng QY. Ahl2, a second locus affecting age-related hearing loss in mice. *Genomics*. 2002 Nov;80(5):461-4.
56. Nemoto M, Morita Y, Mishima Y, Takahashi S, Nomura T, Ushiki T, Shiroishi T, Kikkawa Y, Yonekawa H, Kominami R. Ahl3, a third locus on mouse chromosome 17 affecting age-related hearing loss. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004 Nov 26;324(4):1283-8.
57. Okumura H, Miyasaka Y, Morita Y, Nomura T, Mishima Y, Takahashi S, Kominami R.
58. Bonsch D, Scheer P, Neumann C, et al. A novel locus for autosomal dominant, non-syndromic hearing impairment (DFNA18) maps to chromosome 3q22 immediately adjacent to the DM2 locus. *Eur J Hum Genet*. 2001;9:165-170.
59. Garringer HJ, Pankratz ND, Nichols WC, Reed T. Hearing impairment susceptibility in elderly men and the DFNA18 locus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 May;132(5):506-10.
60. Van Eyken E, Van Laer L, Franssen E, Topsakal V, Lemkens N, Laureys W, Nelissen N, Vandeveldel A, Wienker T, Van De Heyning P, Van Camp G. KCNQ4: a gene for age-related hearing impairment? *Hum Mutat*. 2006 Oct;27(10):1007-16.
61. Op de Beeck K, Schacht J, Van Camp G. Apoptosis in acquired and genetic hearing impairment: the programmed death of the hair cell. *Hear Res*. 2011 Nov;281(1-2):18-27. Epub 2011 Jul 18.
62. Vatsis KP, Weber WW. Structural heterogeneity of Caucasian N-acetyltransferase at the NAT1 gene locus. *Arch Biochem Biophys*. 1993;301:71–76.
63. Unal M, Tamer L, Dogruer ZN, et al. N-acetyltransferase 2 gene polymorphism and presbycusis. *Laryngoscope*. 2005;115:2238–41.
64. U.S. Preventative Services Task Force Screening for Hearing Impairment. In: *Guide to clinical preventative services: a report of the U.S. Preventative Services Task Force*. 2nd ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins, 1996:393-405.
65. Maciosek MV, Coffield AB, Edwards NM, et al. Priorities among effective clinical preventative services: results of a systematic review and analysis. *Am J Prev Med*. 2006;31:52–61.
66. Weinstein BE, Ventry IM. Audiometric correlates of the Hearing Handicap Inventory
67. Thorén ES1, Andersson G, Lunner T. The use of research questionnaires with hearing impaired adults: online vs. paper-and-pencil administration. *BMC Ear Nose Throat Disord*. 2012 Oct 29;12:12. doi: 10.1186/1472-6815-12-12.