

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Studijní program: Psychologie

Studijní obor: Lékařská psychologie a psychopatologie



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

MUDr. Tadeáš Mareš

**Užití transkraniální stimulace stejnosměrným proudem v léčbě tinitu a jeho
psychických komorbidit**

**Transcranial direct current stimulation in treatment of tinnitus and its
psychiatric comorbidity**

Disertační práce

Školitel:

doc. MUDr. Martin Anders, Ph.D.

Konzultanti:

MUDr. Jozef Buday, Ph.D.

Doc. MUDr. Jitka Fricová, Ph.D.

Praha, 2022

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně, a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 1.4.2023

MUDr. Tadeáš Mareš

Podpis

Identifikační záznam:

MAREŠ, Tadeáš. *Užití transkraniální stimulace stejnosměrným proudem v léčbě tinitu a jeho psychických komorbidit [Transcranial direct current stimulation in treatment of tinnitus and its psychiatric comorbidity]*. Praha, 2023. 121 s., 0 příl.,
Disertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Psychiatrická klinika.
Školitel: Anders, Martin

Abstrakt:

Teoretická část naší práce je rozdělena do tří kapitol a poskytuje soudobý systematický literární přehled problematiky tinnitu, neurostimulace a vybraných neurostimulačních metod v jeho terapii. První kapitola obsahuje přehled historie, epidemiologie, etiopatogeneze, teoretických modelů vývoje, diagnostiky, léčebných metod a komorbidit tinitu. Druhá kapitola shrnuje historii, principy, praktickou aplikaci, využití a profil nežádoucích účinků metody transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS). Třetí kapitola popisuje využití neurostimulačních metod v terapii tinitu, zejména syntetizuje poznatky předchozích prací, srovnává použité protokoly a identifikuje pozitivní vliv prodloužených intervalů mezi jednotlivými aplikacemi tDCS na terapeutické účinky.

Výzkumná část hodnotí krátkodobé a dlouhodobé účinky tDCS na míru subjektivního vnímání tinitu, depresivních a úzkostných příznaků a kvality života měřených dotazníkovými metodami. Jde o prospektivní, randomizovanou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou klinickou studii s 39 účastníky s diagnózou chronického, nepulzujícího tinitus. Výzkumný protokol zahrnoval šest aplikací bifrontální tDCS ve dvou po sobě jdoucích týdnech, s odstupem 48 až 72 hodin a intenzitou proudu 1,5 mA po dobu 20 minut. Dotazníkové hodnocení bylo provedeno před zahájením stimulace (T1), po ukončení stimulační série (T2), 6 týdnů po T2 (T3) a půl roku po zahájení terapie (T4). Statisticky významné snížení sluchových problémů spojených s tinitem bylo prokázáno ve stimulované skupině ve srovnání s placebem v čase T3 ($p=0,035$) a T4 ($p=0,049$). Významné pozitivní trendy byly zaznamenány také v dalších oblastech tinitu – rušivost, poruchy odpočinku, kvalita života související s tinitem a celková míra závažnosti. Vliv na depresivní a úzkostné příznaky nedosáhl statistické významnosti. Naše práce potvrzuje hypotézu, že bifrontální stimulace tDCS s odstupy mezi jednotlivými aplikacemi pozitivně a déleodobě ovlivňuje tinitus, a vyplňuje tak kritickou mezeru v poznatcích současných výzkumů.

Klíčová slova: tinitus, transkraniální stimulace stejnosměrným proudem, tDCS, bifrontální stimulace, dorsolaterální prefrontální kortex

Abstract:

The theoretical part of our work is divided into three chapters and provides a contemporary systematic literature review of tinnitus, neurostimulation, and selected neurostimulation methods in its therapy. The first chapter includes an overview of the history, epidemiology, etiopathogenesis, theoretical development models, diagnosis, treatment methods, and comorbidities of tinnitus. The second chapter summarizes the history, principles, practical application, use, and adverse effect profile of the transcranial direct current stimulation (tDCS). The third chapter describes the use of neurostimulation methods in tinnitus therapy, especially synthesizing previous works' knowledge, comparing the protocols used, and identifying the positive influence of the intervals between individual tDCS applications on the therapeutic effects.

The research part evaluates the short-term and long-term effects of tDCS on the subjective perception of tinnitus, symptoms of depression and anxiety, and quality of life measured by the use of questionnaires. It is a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of 39 participants diagnosed with chronic, non-pulsatile tinnitus. The research protocol included six applications of bifrontal tDCS in two consecutive weeks, 48 to 72 hours apart, with a current intensity of 1.5 mA for 20 minutes. The assessment was performed before the start of the stimulation (T1), after the completion of the stimulation series (T2), 6 weeks after T2 (T3), and half a year after the start of the therapy (T4). A statistically significant reduction in hearing problems associated with tinnitus was demonstrated in the stimulated group compared to placebo at T3 ($p=0.035$) and T4 ($p=0.049$). Significant positive trends were also noted in other tinnitus domains – intrusiveness, rest disturbance, tinnitus-related quality of life, and overall severity level. The effect on depressive and anxious experiences did not reach statistical significance. Our work confirms the hypothesis that using the bifrontal stimulation protocol with longer intervals between applications can influence tinnitus, filling a critical knowledge gap.

Keywords: tinnitus, transcranial direct current stimulation, tDCS, bifrontal stimulation, dorsolateral prefrontal cortex

Poděkování:

V první řadě bych rád poděkoval svému školiteli a přednostovi doc. MUDr. Martinu Andersovi, Ph.D. za podporu, pomoc a inspiraci nejen při vedení mé práce, ale také v rovině klinické medicíny. Za pomoc při provádění výzkumného záměru patří poděkování prim. MUDr. Jakubovi Albrechtovi, Ph.D., MUDr. Jozefovi Budayovi, Ph.D., MUDr. Gabriele Jirečkové a MUDr. Thai Hong Le. V neposlední řadě děkuji své manželce MUDr. Zuzaně Marešové za péči o syny, podporu a trpělivost, kterou měla při sepisování práce.

Práce vznikla s podporou MH CZ-DRO VFN64165 a Cooperatio Program 207038
Psychiatry and Sexology/LF1, research area Neuroscience

Obsah

1.	Tinnitus	10
a)	Úvod.....	10
b)	Historie.....	11
c)	Epidemiologie	12
d)	Etiopatogeneze a klasifikace	15
e)	Mechanismy vnímání tinitu a jeho teoretické modely	18
	Model vyhýbání strachu (<i>Fear-avoidance model</i>).....	19
	Kognitivní model	20
	Model habituace.....	20
	Neurofyziologický model	21
f)	Diagnostika	21
g)	Léčba	23
i.	Akupunktura.....	24
ii.	Akustická stimulace.....	24
iii.	Dietetická terapie.....	25
iv.	Farmakoterapie	25
v.	Kognitivně behaviorální terapie	26
vi.	Neurostimulace.....	26
vii.	Terapie sluchového postižení	27
viii.	Tinnitus retraining therapy (TRT).....	28
h)	Komorbidní depresivní a úzkostné poruchy	28
	Depresivní porucha	28
	Úzkostná porucha.....	29
2.	Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem	30

a)	Úvod.....	30
b)	Historie.....	31
c)	Principy	33
d)	Praktická aplikace	36
e)	Využití metody.....	39
	Výzkumy u zdravých jedinců	39
	Výzkumy v léčbě nemocných	44
f)	Profil nežádoucích účinků.....	48
3.	Užití metod neinvazivní mozkové stimulace v léčbě tinitu.....	49
a)	rTMS	49
b)	tDCS.....	50
	Levá temporoparietální junkce (LTA).....	51
	Dorsolaterální prefrontální kortex (DLPFC).....	52
4.	Vlastní práce	54
a)	Cíle studie a její hypotézy	54
b)	Metodika	55
	Nábor účastníků	55
	Vstupní a vylučující kritéria.....	55
	Zařazené subjekty hodnocení.....	56
	Stimulační protokol a randomizace.....	57
	Metody hodnocení.....	59
	Statistické metody	62
c)	Výsledky	62
	TFI.....	62
	ITHQ	72

BAI.....	76
SDS	77
WHOQOL-BREF.....	79
JBI a nežádoucí účinky	85
Obecné shrnutí	86
d) Diskuse.....	89
e) Závěr	93
5. Shrnutí.....	95
6. Summary	96
7. Publikovaná literatura – impaktovaná	97
8. Zdroje.....	99

1. Tinitus

a) Úvod

Tinitus je onemocnění vyznačující se percepcí zvuku při jeho fyzické externí absenci. Spolu s auditivními halucinacemi se subjektivní tinitus (tedy tinitus bez interní příčiny) označuje za vjemy fantomové (Møller A.R. et al., 2010).

Odhady hovoří o výskytu až u 15 % populace, závažné až invalidizující formy se vyskytují mezi 1–2 % populace. Přispívá k rozvoji závažných duševních onemocnění a v mnohých případech je doprovázen ztrátami sluchu. Je původcem rostoucí invalidity, a v některých případech vede své nositele až k suicidiu (Møller A.R. et al., 2010).

Následující text se bude zabývat především problematikou subjektivního tinitu, pokud nebude uvedeno jinak. Objektivní tinitus se naopak vyznačuje fyzickou a někdy i externě slyšitelnou příčinou onemocnění.

Na rozdíl od auditivních halucinací je zvukový obsah bez jakéhokoliv smyslu a jedná se o zvuky zahrnující mimo jiné pískání, vrzání, syčení, cvrlikání, hučení, řinčení či pobrukování (Cederroth C.R. et al., 2019). Mnozí pacienti udávají vnímání vícero zvuků. Zvuky mohou být stálé, nebo proměnlivé v čase. Někteří autoři řadí tinitus mezi simplexní auditivní halucinace (Vanneste S. et al., 2013), ale na rozdíl od drtivé většiny auditivních halucinací je efekt antipsychotické medikace sporný (Fornaro M. a Martino M., 2010).

Tinitus se popisuje nejčastěji jako symptom jiného onemocnění, přestože esenciální tinitus je obdobně jako esenciální hypertenze samostatným onemocněním. Bývá doprovázen mnohými psychickými komorbiditami ze skupiny afektivních, ale i úzkostných a fobických poruch, které vedou ke snížení kvality života, výkonnosti a pracovní schopnosti vedoucí k invaliditě či v nejhorších případech až k suicidiu.

Zdravotní péče o tinitus je rozprostřena mezi velké množství oborů současné medicíny. Neurologií, foniatrií, praktickou medicínou a psychiatrií počínaje, ORL či až neurochirurgií konče. Světovým trendem jsou specializovaná centra pro diagnostiku a léčbu tinitu, ale v České republice za tímto trendem poněkud zaostáváme a mnohdy se péče odvíjí od znalostí konkrétního ambulantního specialisty.

Z výše uvedeného je zřejmé, že není jednotná, všeobecně aplikovaná metodika léčby tohoto onemocnění a často nemocní dlouhodobě trpí potížemi bez toho, aniž by jim byla nabídnuta byť i jen část současných terapeutických možností.

b) Historie

Ve spojitosti se zvyšováním hluku všedního života se mezi laiky popisuje zvyšování výskytu tinitu, přestože se dle současných poznatků jedná spíše o souvislost nepřímou (Møller A.R. et al., 2010). Toto onemocnění ale lidstvo provázelo od nepaměti a pohled společnosti na nemocné se taktéž v průběhu historie měnil.

Již z období starého Egypta existují záznamy zasahující do 16. století před naším letopočtem. Jedná se o takzvaný Ebersův papyrus, což byl lékařský záznam popisující soudobé znalosti o léčivých rostlinách. V něm se o tinitu dočteme jako o očarování či prokletí, se kterým bylo zápoleno za pomoci směsi kadidla, oleje a některých bylin, která byla do ucha aplikována přes rákosový stonek.

Někteří autoři se však domnívají, že Ebersův papyrus pojednával o otitis media a zmínky o tinitu z něj lze vyčíst pouze optikou moderní doby (Dietrich S., 2004). Je tedy možné, že první ucelená zmínka o tinitu jako onemocnění pochází až z Corpus Hippocraticum. Jedná se o sbírku zahrnující více než 60 lékařských spisů, jejíž sestavení je připisováno Hippokratovi.

Blíže nedatované zdroje pocházející ze staré Mezopotámie, nalezené mezi šesti sty hliněnými deskami popisujícími lékařské praktiky, rozlišují již tři druhy tinitu. Jednalo se o „zpívání“, „mluvení“ a „šeptání do ucha“. Doporučovanými metodami léčby byly modlitby k bohu vody Enki. Alternativně byla doporučována široká škála substancí a bylin, například rulík zlomocný, cannabis či opium. I vzhledem k psychoaktivní povaze některých substancí je však jejich účinnost více než sporná. Nejistá je diagnostická přesnost a jistě by bylo zajímavé posoudit, jak moc do této kategorie spadaly osoby trpící psychotickými onemocněními. Z mezopotámského dělení totiž nevyplývá jasné odlišení tinitu a komplexních auditivních halucinací (Scurlock J. a Stephens D., 2008).

Ve starodávné Číně vycházela etiologie tinitu z poznatků místní filozofie. Jin, korespondující s nocí, ženským elementem a temnou energií, byl dáván do nerovnováhy s jang, korespondujícím se dnem, mužským elementem a světlem, což vyvolávalo nepříjemné zvuky. Metody léčby se však nedochovaly (Yap L. et al., 2009).

Dle kmenů východní Indie byly lidské uši sídlem drobných zvířat. Jejich vzájemný souboj či znepokojení nad vlivy vnějšího světa způsoboval tinitus. Podstatu léčby představovalo vykuřování těchto živočichů pálením některých plazů (Sahu S.K. et al., 2021).

V Evropě známe ze starověku ještě jeden pohled na tinitus: Gaius Plinius Secundus, známý též jako Plinius Starší, byl významný římský rétor, filozof a autor v 1. století našeho letopočtu, a právě jemu je připisováno označení tinitus. Za pozornost stojí, že Římané dělili tinitus dle domnělého původu zvuku. Zvuky pocházející z ucha měly být léčeny zadržováním dechu a smíchem, zatímco terapie zvuků vycházejících z hlavy zahrnovala cvičení a aplikaci směsi ředkviček, medu a octa do ucha. Za zmínku určitě stojí i dobový všelék ušních obtíží – žížaly uvařené v husím tuku a jejich vkládání do zvukovodu (Morgenstern L., 2005).

Z období středověku nacházíme zmínku z Anglie. Jedná se o metodu zachovalou dodnes, i když v modifikované podobě. Předpokladem bylo vyvolání pocení v uchu rozkrojením čerstvě upečeného chleba a jeho přiložením k oběma uším. Na rozdíl od „moderních“ ušních svíček se však léčebný proces neobešel bez obligátní modlitby. Ponechme také stranou fakt, že cerumenové, tedy modifikované potní žlázy se nacházejí pouze ve vnější třetině ušního kanálu (Stephens S.D.G., 1984).

Postupem času nacházely uplatnění i invazivnější metody léčby. Například z období renesance pochází teorie o větru uvězněném v uchu, jenž způsobuje nepříjemný zvuk. Léčbou bylo „vysvobození“ zachyceného vzduchu a metodou volby bylo vyvrtání několika děr do kostí kolem ucha, kterými byl za pomoci stříbrného instrumentária vzduch „osvobožován“. Přestože je tato metoda z dnešního pohledu na úrovni iatrogenní mutilace s vysokým rizikem infekce, jedná se o jednu z prvních dochovaných zmínek užití chirurgického přístupu v terapii tinitu. Alespoň obrazně na ni v dnešní době navazují některé přístupy otorinolaryngologické a neurochirurgické (Chandrashankar S.S., 2020).

Úspěšnost výše zmiňovaných historických terapeutických postupů není známa a v moderní době nebyly ověřovány v randomizovaných studiích. Ve světle současných poznatků se však lze domnívat, že jejich účinnost nepřevyšovala placebo efekt.

c) Epidemiologie

Tinitus je komplexní stav, jehož epidemiologická data jsou jen obtížně popsitelná jednou veličinou.

Prvně je třeba připustit limitace na straně epidemiologických studií. Můžeme na tinitus pohlížet optikou práce na tinitových klinikách, které nás ale limitují pouze na skupinu pacientů, která vyhledala odbornou pomoc. Práce snažící se odbourat tuto limitaci a otestovat populaci v určité geografické lokaci se potýkají s velkým počtem nonrespondérů, jejichž follow-up je v mnohých případech nemožný.

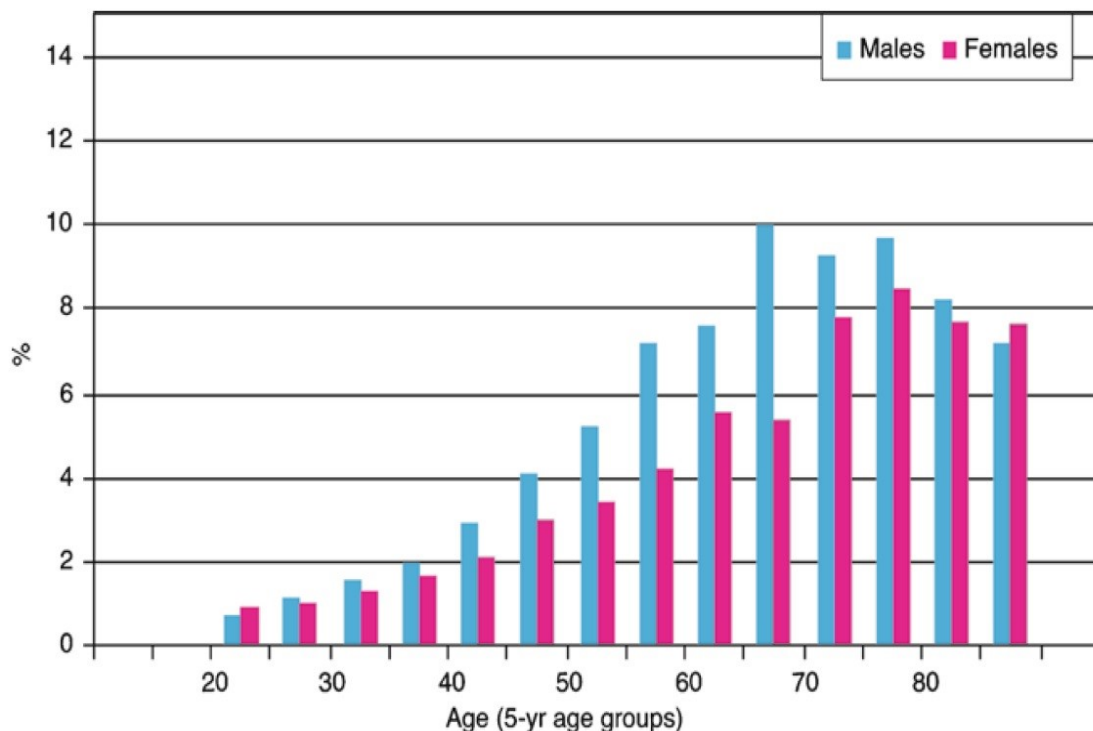
Je-li hodnocen dostatečný vzorek populace, vyskytnou se problémy s definicí samotného onemocnění, která není jednotná, a liší se mezi prováděnými studiemi. Mnohé nerozlišují mezi subjektivním a objektivním tinitem, podobně nebývají vyloučeny případy auditivních halucinací. Hodnocení je komplikováno subjektivní povahou onemocnění. Neexistuje objektivní metoda, kterou by bylo možné přítomnost či závažnost tinitu prokázat. Audiometrické vyšetření je schopno do určité míry naznačit, ale stále se jedná spíše o hodnocení hypakuze s tinitem spojené než o samotný tinitus. Subjektivní závažnost je tak ovlivněna mnohými faktory, mezi nimiž můžeme jmenovat například schopností snášet stresovou zátěž a osobností nemocných. V mnohých aspektech se proto hodnocení přítomnosti a závažnosti tinitu podobá hodnocení bolesti (Taubes G., 1995).

První zmínkou o epidemiologii tinitu jsou data, která vydal Department of Health, Education and Welfare ve Spojených státech v roce 1968. V populaci mělo být 30 % osob zasažených tinitem, přičemž 1,8 % populace (6 % nemocných) popisovalo invalidizující symptomy (Heller A., 2003).

Coles v roce 1984 publikoval výsledky několikaleté, několikafázové studie z Velké Británie. Více než 15 tisíc osob z geografické oblasti Cardiffu, Glasgow, Nottinghamu a Southamptonu bylo podrobeno korespondenčnímu, telefonickému a osobnímu testování. Přibližně ¾ respondentů poskytlo validní odpovědi. Tinitus byl definován jako spontánně vzniklé rušivé zvuky trvající více než 5 minut. Jeho výskyt byl popisován mezi 33,8 % až 38 % populace, více než 8 % ho popsalo jako středně těžkou či těžkou nepříjemnost s vlivem na spánek a 1 % popisovalo závažný vliv na kvalitu života (Coles R.R., 1994).

Axelsson a Anders provedli ve švédském Göteborgu v roce 1988 korespondenční studii s účastí 3600 osob. Pouze necelé dvě třetiny dotazovaných poskytly validní odpovědi. Tinitem trpělo 14 % dotazovaných, a 2,8 % udalo těžkou formou tinitu, který byl přítomen více u osob trpících ztrátou sluchu a u osob mužského pohlaví. Výskyt poruch spánku stoupal spolu se subjektivní závažností (Axelsson A. a Anders R., 1989).

Většina studií se neshodne na konkrétní míře prevalence, která je mnohem vyšší mezi muži a stoupá s věkem. Stratifikace dle věku je tak další oblastí epidemiologického výzkumu a spolu s daty o zhoršení sluchu přináší více otázek než odpovědí.



Obrázek 1 – Prevalence tinitu mezi muži a ženami dle věkových skupin (Møller AR. et al., 2011).

Výskyt tinitu stoupá v populaci s věkem a vrcholu dosahuje mezi 65 a 70 lety, poté klesá. Je stále otázkou, zdali je tento pokles způsoben zvýšenou morbiditou, a tím i mortalitou pacientů s tinitem, která následně sníží prevalenci ve vyšší věkové kategorii, nebo přirozeným demografickým trendem nižšího věku u mužů, který tím snižuje celkovou prevalenci. Může se také jednat o ústup obtíží podmíněný věkem či kombinace předchozího s klidnějším a méně stresovým způsobem života v rámci „podzimu života“.

Samotné skokové zvyšování prevalence je dáváno do souvislosti s postupnou ztrátou sluchu v průběhu života, neboť tinitus bývá provázen ztrátami sluchu. Není jasné, jestli jsou faktory vyvolávající tinitus také vyvolávajícím faktorem ztráty sluchu, nebo naopak deprivace zvukových vstupů vede k navození neuroplastických změn v mozku, a tím ke vzniku či prohloubení závažnosti tinitu. Stejně jako u tinitu, je ztráta sluchu častější u mužů (Sanchez L., 2004).

Audiometrické studie prokázaly souvislost mezi výškou vnímaného tónu a závažností tinitu, kdy zpravidla pacienti s tinitem o frekvenci nižší než 1500 Hz referovali závažnější formu tinitu a obtíže se sluchem (Gollnast D. et al., 2017).

Současná data neposkytují definitivní odpověď na otázku, jaké jsou rizikové faktory pro vznik tinitu. Mezi nejpravděpodobnější patří již zmiňovaná ztráta sluchu, kardiovaskulární onemocnění, patrně i hypertenze, onemocnění středouší či expozice hluku a ototoxickým substancím. Souvislost mezi zvyšováním hluku v moderní době a výskytem tinitu nebyla prozatím prokázána (Møller A.R. et al., 2010).

d) Etiopatogeneze a klasifikace

Variabilita projevů a neostrá hranice onemocnění způsobila, že pod pojem tinitus je zahrnuta celá řada etiologicky, patofyziologicky i klinicky odlišných stavů. Tinitus je možné považovat za samostatné onemocnění ve své esenciální formě, nebo jako symptom jiného onemocnění.

Jelikož se jedná o onemocnění subjektivně vnímané, neexistují objektivní testové metody, které by určily typ, závažnost či nastínily prognózu onemocnění. Funkční zobrazovací metody poskytují určitý vhled do patofyziologie onemocnění, pro klinickou praxi však prozatím neposkytují požadované informace.

Dle délky průběhu je možné tinitus dělit na **akutní** (méně než 3 měsíce), **subakutní** (3–6 měsíců) a **chronický** (6 a více měsíců). Dle kvality vnímaného zvuku je zásadní dělení na **pulzatilní** (časově sladěný se srdeční aktivitou, či nikoliv) a **nonpulzatilní** typ. Oba typy mohou být **subjektivní**, nebo **objektivní**.

Pulzatilní tinitus se vyskytuje v necelých 5 % případech, bývá objektivním tinitem, většinou bývá také sladěn se srdeční aktivitou, a jeho příčinou jsou tepenné či žilní malformace. K hrubému odlišení těchto dvou malformací se používá tlak na venu iugularis, který může vést k vymizení obtíží (Heller A.J., 2003).

Důležité úvodní odlišení představuje vyloučení příčin objektivního tinitu, tedy vnímaného zvuku při jeho skutečné přítomnosti, ty můžeme rozdělit do tří podkategorií.

Pulzující tinitus se vyznačuje rytmicitou vnímaného zvuku, bývá známkou vaskulárních tumorů či vaskulárních anomálií zahrnujících arteriovenózní malformace či

stenózy karotid. Byly zaznamenány případy tinitu vyvolaného chlopenními vadami, anémií či stavy s přítomností tachykardie (například intoxikace). Tento typ tinitu může být slyšitelný například stetoskopem.

Svalový či anatomický tinitus vzniká na podkladě spazmů musculus stapedius či musculus tensor tympani, myoklonu svalů patra či takzvanou patulózní (otevřenou) Eustachovou trubicí.

Spontánní tinitus je většinou způsoben náhlou otoakustickou emisí.

Odlišení základních typů tinitu je přínosné pro diferenciálně diagnostický přístup a léčbu, o kterých budou pojednávat následující kapitoly.

Farmakologicky evokovaný tinitus byl popsán po pozření ototoxických substancí, například aminoglykosidových antibiotik, kličkových diuretik, chininu, salicylátů, nesteroidních antiflogistik či chemoterapeutik. Ovlivnění apoptotických drah vláskových buněk je hlavním mechanismem ototoxicity. Etiopatologický vztah k tinitu už prozkoumán není (Rizzi M.D. a Hirose K., 2007).

Traumaticky podmíněný tinitus je opět pouze málo probádanou oblastí. Pacienti trpící tinitem po prodělaném traumatu se vyznačují rozvojem závažnější psychické zátěže s tinitem spojené, a to zejména pacienti po traumatu hlavy či tzv. bičovém poranění (whiplash injury) (Kreuzer P.M. et al., 2012).

Schwannomy akustiku, benigní nádory vycházející z buněk Schwannovy pochvy nervus vestibulocochlearis, jsou taktéž spojeny s výskytem tinitu, který může být prvním symptomem tohoto nádorového onemocnění. Až u 63,5 % pacientů se schwannomem se rozvine tinitus. Operační řešení vede u 40 % z nich ke zmírnění, v mnohých případech i k vymizení obtíží. Odstranění nádoru vede ke vzniku tinitu u čtvrtiny pacientů, závažnost však bývá nízká. Přesný etiopatologický podklad není zcela znám (Baguley D.M. et al., 1992) (Berliner K.I. et al., 1992).

Patologie temporomandibulárního skloubení jsou taktéž dávány do souvislosti s tinitem, předpokládaným mechanismem může být spojení nucleus caudatus nervi trigemini a nucleus cochlearis prokázané na morčatech (Zhou J a Shore S, 2004). Tito pacienti se navíc liší i z epidemiologického pohledu – jedná se častěji o mladší osoby ženského pohlaví, což je kontradikce vůči velkým epidemiologickým studiím tinitu. Zároveň je možné snáze dosáhnout úlevy manévry kloubu a určitými zvuky (Vielsmeier V. et al., 2012).

Krční páteř a její patologie mohou být příčinou dalšího podtypu tinitu. Prakticky většina onemocnění krční páteře a přilehlých oblastí byla spojována v rámci případových studií s rozvojem tinitu. Tento podtyp je možné modulovat somaticky (rehabilitačně), úpravou stresového režimu, omezením hlučného prostředí či benzodiazepiny. Předpokládá se, že mechanismus vzniku souvisí s vlákny mezi krční míchou a nucleus cochlearis (Björne A., 2007).

Kochleární patologie, zejména tinitus, se vyskytují v mnohem vyšší míře u pacientů s anamnézou migrény, a to až dvojnásobně (12,2 % oproti 5,5 %). Spekuluje se o společných patofyziologických charakteristikách obou onemocnění a v literatuře se nedávno objevil koncept kochleární migrény. Jde o stav s dlouhotrvající, jednostrannou ztrátou sluchu s přítomností tinitu, a zároveň s absencí vertiga či pouze s mírnou závratí, který nenaplnuje kritéria vestibulární migrény (Hwang J.H. et al., 2018) (Lai J.T. a Liu T.C., 2018).

Menierova choroba je onemocnění vnitřního ucha projevující se závratěmi a ztrátou sluchu, které je vyvoláno kombinací genetických a environmentálních faktorů. Tinitus jej provází až v 5 % případů. Opět se zřejmě jedná o samostatný podtyp, jde o stav vznikající v mladším věku, s vyšší prevalencí u žen. Sympatektomie vedla u série kazuistických sdělení k léčebnému efektu (Passe E.G., 1951) (Havia M. et al., 2002).

Výše uvedené odstavce nejsou v žádném případě vyčerpávající, tinitus může doprovázet množství infekčních onemocnění, jako například otitis media, boreliózu, meningitidu či syfilis (Chan Y., 2009).

U části pacientů nedojde k odhalení vyvolávajícího stavu a jde o tinitus esenciální.

Z výše uvedeného je patrné, že patofyziologické mechanismy vzniku onemocnění nejsou zcela známy. Zvířecí modely naznačují, že tinitus vzniká na podkladě aberantní aktivity neuronů sluchových drah, která je posléze interpretována jako zvukový vjem spojený s vnitřním neklidem. V rámci této aberantní aktivity je popisována zvýšená aktivita výbojů a její zvýšená synchronicita či nefyziologický vzorec oscilační aktivity (Noreña A.J. a Farley B.J., 2013).

Tyto centrální mechanismy mohou být potencovány ztrátou sluchu na podkladě centrální hyperaktivity související se změnami plasticity. Předpokladem je vliv změn frekvenčních (tonotopických) map s následným zvýšením neuronální synchronicity (Langers D.R. et al., 2012).

V souvislosti s neuronálními sítěmi a jejich nedostatečné kompenzace při ztrátě sluchu (Koops E.A. et al., 2020) hrají roli spojení sluchové kůry a nesluchových oblastí (San Juan J.D.

et al., 2021). V těchto spojích byla objevena vyšší aktivita a konektivita zejména v cingulu, parietálních a parahipokampálních oblastech (Lee S.Y. et al., 2021), stejně tak v temporo-okcipitálních, temporostriatálních a temporálních spojích (San Juan J.D. et al., 2021).

Ztráta sluchu má také vliv na aktivitu nervových buněk v nucleus cochlearis (Shore S.E., 2005), a tyto změny vedou k centrální hyperaktivitě zejména po zvukových traumatech (Wu C. et al., 2016).

Snížení smyslových vstupů do thalamu vede k hyperpolarizaci thalamických jader, zvýšené aktivitě cestou tractus thalamocorticalis a aktivaci zpětnovazebných mechanismů nucleus reticularis (Llinás R. et al., 2005).

Akustická traumata vedou v některých případech k degeneraci vysokoprahových kochleárních vláken či odpojení od vláskových buněk vnitřního ucha (Lieberman M.C. a Kujawa S.G., 2017).

Zároveň byly odhaleny periferní mechanismy vzniku tinitu na úrovni kochleárního systému, a to na celulární úrovni. Významné jsou zejména změny endo-kochleárního potenciálu (Patuzz R., 2002), fungování vnějších vláskových buněk (LePage E.L., 1995), aktivace N-metyl-D-aspartátových receptorů (Ruel J. et al., 2008) a struktury stereoklků (Lieberman M.C. a Dodds L.W., 1987). Přesto je role kochleárního poškození v patogenezi nejednoznačná (Lockwood A.H. et al., 2002).

e) Mechanismy vnímání tinitu a jeho teoretické modely

Pochopení mechanismů vyvolávajících diskomfort a obtíže asociované s tinitem jsou důležitými faktory pro možnou terapii. Přes 80 % pacientů tinitus neobtěžuje, což vede k nutnosti objasnění základních modelů negativního vnímání fantomového zvuku. Samotný signál tedy nemusí nutně vést k utrpení, a proto rozlišujeme tři relevantní modely.

První model vysvětluje tento fenomén poruchami filtrování signálu. Při zpracování vnímaného zvuku se uplatňuje vrátkový mechanismus na úrovni nucleus reticularis thalami s aktivačními aferencemi z ventromediálního prefrontálního kortexu a nucleus accumbens. Podle jedné z teorií je tato funkce narušena a vstupy procházející thalamem jsou nedostatečně filtrovány o irelevantní informace. Užití metod difúzní magnetické rezonance a resting-state funkční magnetické rezonance vedlo k odhalení poruchy konektivity a neúčelnosti spojení auditivních oblastí s limbickým systémem (Leaver A.M. et al., 2016).

Druhý model vychází z prací zabývajících se fantomovými bolestmi a zvuky. Synchronizovaná nervová aktivita senzorické kůry v pásmu gamma se stává vědomým vjemem pouze za předpokladu koaktivace rozsáhlejší mozkové sítě – zejména salientních a „awareness“ sítí. Na fantomový zvuk se procesy učení naváže prožitek utrpení a dojde k aktivaci takzvané nespécifické „distress“ sítě. Tato síť se skládá z cingulátové korové oblasti, amygdaly a přední insuly. Výsledný negativní vjem je zafixován paměťovými mechanismy, které hrají roli v jeho dlouhodobé retenci (De Ridder D. et al., 2011).

Poslední model operuje s mechanismy negativního podmiňování (*negative reinforcement*) a vzniku podmíněného reflexu. Předpokladem je role neauditivních oblastí mozku ve zpracování vjemů a jejich filtraci. Pokud je prvotní vjem negativně posílen, dojde k aktivaci limbického a autonomního nervového systému a tzv. percept přestane být filtrován z vědomí. V opačném případě je vjem mechanismy habituace ignorován (Jastreboff P.J., 1990).

Tyto mechanismy a jejich kombinace vedly k formulaci několika teoretických východisek vysvětlujících cestu od zachycení vnímaného zvuku k jeho negativním následkům.

Model vyhýbání strachu (*Fear-avoidance model*)

Model vyhýbání strachu (FA model) byl poprvé popsán a užit v roce 1983 u pacientů trpících muskuloskeletální bolestí (Lethem J. et al., 1983). Tito pacienti prožívali bolest bez přítomnosti jakékoliv patologie. Pokud se dostali do situace, která jim přinášela nepohodlí a situaci se poté vyhnuli, pak absence bolesti posílila budoucí tendence k vyhýbání se obdobným situacím (Eisenberg M.G. et al., 2005). FA model se pozitivně uplatňuje například v terapii poranění, kdy svými mechanismy zabraňuje přetěžování hojících se tkání. Patologicky může působit při svém přetrvání, kdy jedinec odmítá namáhat plně zhojenou tkáň (Asmundson G. a Norton P., 1999).

V kontextu tinitu FA model integruje poznatky o mechanismech chování a kognitivních procesech a je analogický k prožívání chronické bolesti. Fantomový zvuk je předmětem emoční a autonomní reakce s rizikem vyhodnocení vjemu jako ohrožujícího. Tím dojde ke klasickému a následně instrumentálnímu podmiňování negativních reakcí – strachu, hypervigility, vyhýbání se a útěku. Vyhýbavé chování postupně zaujímá stále větší část bdělého stavu jedince, vede k invaliditě a narušení běžných funkcí (Blaesing L. a Kroener-Herwig B., 2012) (Cima R.F.F. et al., 2011). Jak bylo již zmíněno v příkladu s chronickou bolestí, FA model má svoji

fyziologickou úlohu, a je možné ho ovlivnit psychologickými metodami. V případě tinitu jsou snahy o navození udržitelnějších adaptivních mechanismů, tedy o změnu negativního vnímání stimulu ve vnímání nevyhraněné, či dokonce pozitivní.

Kognitivní model

Kognitivní model je inspirován obdobnými modely formulovanými u úzkostných poruch, chronické bolesti a nespavosti. Ty předpokládají nesprávnou interpretaci symptomů a přisuzují jim fatální a život ohrožující konotace. Následná tíseň přetrvává a je udržována zejména behaviorálními změnami, které dále posilují negativní interpretace stavu a jedinec se dostává do „bludného kruhu“ obtíží (Salkovskis P.M., 1996).

Stejně tak u tinitu model předpokládá nesprávné interpretace vnímaného zvuku. Nasedající hypervigilance a narušené vnímání zvuku vedou na podkladě zpětné vazby k prohloubení negativních postojů a tísně (McKenna L. et al., 2014).

Psychometrické testování kognitivního modelu v současné době probíhá (Handscomb L. et al., 2016). Tento model teoreticky předvídá účinnost terapeutických přístupů soustředících se na změny kognitivního zpracování obtíží (například kognitivně-behaviorální terapie).

Model habituace

Model habituace je jednou z nejstarších teorií interpretující obtíže spojené s tinitem. Vychází z předpokladu, že opakovaná expozice zvuku u většiny lidí vede k přesunu pozornosti jiným směrem a jeho praktickému ignorování. Například lidé nejsou bez cíleného zaměření pozornosti schopni určit, zdali se s nimi v místnosti nacházejí hodiny, protože jejich tikání habituálně zcela ignorují (Zentall T.R., 2007).

Pro většinu lidí představuje tinitus zcela nepodstatný zdroj informací, nevyžaduje žádnou reakci a je habituálně ignorován. Tím lze vysvětlit relativně malé procento lidí, které tinitus obtěžuje oproti populačnímu výskytu. Obtíže s tinitem se vyskytují, pokud jsou tyto procesy oslabeny, zejména pokud je narušena pozornost (Hallam R.S. et al., 1984).

Několik léčebných metod vychází ze základů habituální teorie, jsou jimi například relaxační techniky, kognitivní restrukturalizace a snížení stresu, což teoreticky vede k posílení habituálních procesů. Tento model však stále zůstává teoretickým a snahy o jeho objasnění jsou spíše smíšené (Baguley D. et al., 2013).

Neurofyziologický model

Neurofyziologický model vychází z animálních studií a navazujících neurofyziologických prací a klade důraz na kombinaci teoretických východisek s klinickými poznatky. Obtíže spojené s tinitem jsou vyvolány podmiňovaným strachem (Jastreboff P.J. a Hazell J.W., 1993). Zvířecí modely demonstrovaly změny v CNS krysy analogické ke změnám u osob s tinitem. Na podkladě Pavlovova supresivního paradigmatu byla navíc vyvinuta metoda měření behaviorálních změn odpovídající změnám tinitu, kdy vyvoláním tinitu došlo k rozvoji obavného chování (Jastreboff P.J. et al., 1988).

Rozlišují se tři fáze neurofyziologického modelu. V první fázi dochází k vyvolání vjemu na periférii. Poté ve druhé fázi dojde k detekci signálu a ve třetí fázi ke zhodnocení daného signálu. Z předchozího je zřejmé, že tento model se zaměřuje především na objasnění neurofyziologických mechanismů detekce a vyvolání tinitu (Cima R.F.F. et al., 2019).

f) Diagnostika

Diagnostický proces přistupuje k tinitu jako k příznaku onemocnění jiného. Pokud se neprokáže přítomnost jiného vyvolávajícího onemocnění, hovoříme o tinitu esenciálním.

Nejdříve je třeba rozlišit subjektivní a objektivní tinitus, tedy přítomnost či absenci popisovaného zvuku. Dále je vhodné provést zevrubný sběr anamnestických dat s ohledem na ototoxickou medikaci, expozici hluku a zejména infekce či jiné patologie ucha. Fyzikální vyšetření může přinést cenné informace zejména u některých typů objektivního tinitu.

Zvuk samotný a jeho vlastnosti mohou naznačit možný původ. Přítomnost vyvolávajících faktorů, stresu, námahy a nespavosti, či dalších doprovodných příznaků pomáhá odlišit etiologii onemocnění. Otorinolaryngologické a neurologické vyšetření by mělo následovat a zhodnotit patologie úst a ušní oblasti včetně vztahu k poloze a pohybu. Audiologické vyšetření slouží k posouzení případného narušení sluchu, které bývá s tinitem spojováno.

V neposlední řadě je vzhledem k možné centrální etiologii tinitu vhodné provedení zobrazovacích metod mozku. Zejména nukleární magnetická rezonance může poukázat na rozvíjející se nádorové onemocnění mostomozečkového úhlu, mnohačetnou sklerózu či známky zvýšeného intrakraniálního tlaku.

Angiografie může odhalit zejména arteriovenózní malformace, výdutě či stenózy, a je cennou metodou zejména u tinitů s pulzující rytmitou (Cima R.F.F. et al., 2019).

Zvláštní prostor zaujímají dotazníkové metody určené k hodnocení tinitu. Vnímání závažnosti tinitu na stupnici od 1 do 10 naráží na komplexnost obtíží, které onemocnění způsobuje. Dotazníkové metody proto většinou zahrnují subdomény, jejichž zhodnocením můžeme citlivěji posuzovat obtíže konkrétního pacienta a jejich závažnost.

Souhrnná práce nizozemských autorů z roku 2010 identifikovala množství dotazníků zkoumajících kvalitu života specificky se týkající tinitu (*disease-specific health-related quality of life*) (Kamalski D.M. et al., 2010).

Dotazník **Tinnitus Handicap Inventory (THI)** zahrnuje 25 otázek a zkoumá 3 subdomény – funkční, emoční a katastrofické reakce vůči tinitu. Jeho celkové skóre se pohybuje mezi hodnotami 0 a 100, vyšší hodnota značí vyšší míru závažnosti onemocnění. Byl vyvinut týmem autorů ve Spojených státech v roce 1996 a od té doby byl opakovaně použit v řadě studií (Newman C.W. et al., 1996).

Dotazník **Tinnitus Questionnaire (TQ)** byl zpracován počátkem devadesátých let, zahrnuje 52 položek a celkové skóre je mezi hodnotami 0 a 82, vyšší celkové skóre svědčí pro závažnější formu onemocnění. Je hodnoceno 6 subdomén – emoční nepohoda, kognitivní obtíže, vtíravost vjemů, sluchové a percepční obtíže, narušení spánku a somatické obtíže (Hallam R.S., 1996). Následné práce však prokázaly, že subdomény se soustředí spíše na emoční a kognitivní stránku postižení. Zároveň se ukazuje, že zatímco dotazník jako celek je veskrze vnitřně konzistentní, to samé nelze říci o jednotlivých doménách. Není také jasně stanovena minimální hranice pro posouzení pozitivní změny stavu, proto je jeho užití v klinické praxi omezené (Kennedy V. et al., 2004).

Dotazník **Tinnitus Reaction Questionnaire (TRQ)** hodnotí za pomoci 26 položek efekt psychologické intervence na prožívání tinitu. Celkové skóre je mezi hodnotami 0 a 104, vyšší celkové skóre naznačuje vyšší míru závažnosti obtíží. Zahrnuje 4 subdomény – obecnou tíseň, míru rušení (interference), závažnost a vyhýbání se tinitu (Wilson P.H. et al., 1991). Stejně jako u TQ není shoda na hodnotícím systému a na minimální relevantní změně. Svým zaměřením je dotazník jednostranný a soustředí se zejména na emoční a psychologické aspekty onemocnění. Následné snahy o validizaci prokázaly, že svým zaměřením odpovídá spíše dotazníkům, které hodnotí obecnější depresivní prožívání a úzkost (Kennedy V. et al., 2004).

Dotazník **Tinnitus Severity Index (TSI)** obsahuje 12 otázek a zaměřuje se na negativní dopady tinitu na život respondentů. Impulzem k vytvoření tohoto nástroje byl již zmiňovaný poznatek, že hlasitost zvuku nemá vztah k závažnosti, což mnohé další dotazníky nezohledňují. Celkové skóre je mezi 12 a 56 body, vyšší skóre značí vyšší míru závažnosti (Meikle M.B. et al 1995).

Dotazník **Tinnitus Handicap Questionnaire (THQ)** byl vyvinut ve snaze poskytnout vhled do běžného fungování respondentů a jeho narušení tinitem. Zahrnuje 27 položek ve 3 subdoménách – sociální, emoční a fyzické aspekty; schopnost slyšet a neklid; náhled na tinitus. Každé tvrzení je hodnoceno na stupnici 0–100, což umožňuje velmi citlivě sledovat i minimální změny. Celkové skóre i skóre subdomén jsou přepočítány na hodnoty 0–100, vyšší hodnota svědčí o vyšší míře závažnosti (Kuk F.K. et al., 1990). Stejně jako u TRQ se však ukazuje, že jsou jeho položky z poloviny zaměřeny pouze na emoční aspekty onemocnění (Kennedy V. et al., 2004). Při sběru vlastních dat práce byl THQ užit jako jeden z nástrojů v modifikaci Iowa Tinnitus Handicap Questionnaire verze 1 (ITHQ).

V rámci používaných dotazníkových nástrojů je třeba vyzdvihnout **Tinnitus Functional Index (TFI)**, který byl použit jako jeden z nástrojů v této práci. Jedná se o dotazník vyvinutý k posouzení závažnosti a negativního dopadu onemocnění. Za pomoci 25 položek je vyhodnocováno celkové skóre a 8 subdomén – vtíravost, pocit kontroly nad tinitem, kognitivní narušení, spánkové obtíže, auditivní obtíže, narušení odpočinku, kvalita života a emoční tíseň. Celkové skóre i jednotlivé subdomény jsou přepočítány na hodnoty mezi 0–100, vyšší hodnota značí vyšší míru narušení (Meikle M.B. et al., 2012). I vzhledem k jeho multidimenzionálnímu rozsahu se jedná o nástroj, který si postupně získává oblibu jak v klinickém, tak i ve výzkumném prostředí, na rozdíl od dříve dominujících dotazníků TQ a THI (Fackrell K. et al., 2018).

g) Léčba

Kauzální terapie esenciálního tinitu není známa. Vzhledem k prevalenci a dopadům onemocnění byla iniciována řada výzkumů s cílem identifikace vhodných terapeutických přístupů. Souhrn poznatků těchto klinických hodnocení je uveden v následujících odstavcích.

i. Akupunktura

S narůstající popularitou tradiční čínské medicíny stoupá i výzkumný zájem o akupunkturu, tedy o metodu užívající tenkých jehel zapichovaných do těla, která je mnohými autory považována za pseudovědu (Baran G.R. et al., 2014). Současné práce mají výrazné metodologické nedostatky a obsahují vysokou míru heterogenity týkající se mimo jiné samotné metody, zaslepení a hodnocení výstupů. Z pohledu EBM není možné považovat tuto formu terapie za účinnou, přestože je obecně považována za bezpečnou (Kim J.I. et al., 2012).

ii. Akustická stimulace

Terapie zvukem je v dnešní době v rozličných formách široce využívána. Její modifikace spojuje základní předpoklad centrálních změn v důsledku deprivace sluchových vstupů a jejich reverzibility vhodným stimulačním přístupem. Úskalí využití této metody lze spatřovat v tom, že zejména dlouhodobá deprivace sluchových vstupů může souviset s inaktivitou části kochley či nervus cochlearis, které bývají nazývány jako mrtvé oblasti (*dead regions*). Přítomnost těchto areaktivních oblastí prakticky znemožňuje efekt této terapie (Cima R.F.F. et al., 2019).

Mezi populárnější metody patří **maskování** (*tinnitus masking therapy*) s omezeným rozsahem a kvalitou dostupných důkazů (Hobson J. et al., 2012).

Vzhledem k míře tísně a zoufalství, které tinitus dovede způsobit, není překvapením, že mnoho soukromých subjektů přichází s vlastními formami léčby. Komerčně rozšířenou je terapie od společnosti Neuronomics Inc., která ve vlastním výzkumu prokázala snížení závažnosti o 86 % za použití kombinace hudby a širokospektrálního zvuku, nicméně „nezávislé“ práce zkoumající tento přístup nejsou k dispozici.

K novějším přístupům lze řadit i tzv. **notched music therapy**. Jedná se o širokospektrální zvukovou stimulaci, která však postrádá oktávu zvuku vlastního tinitu, což by mohlo vést mechanismy laterální inhibice k potlačení zvuku (Pantev C. et al., 2012). Konzistentní důkazy nejsou ani pro tento typ akustické stimulace k dispozici.

Obecně lze konstatovat, že práce zabývající se akustickými stimulacemi jsou metodologicky nedostatečné, a přestože tyto přístupy mohou v některých případech nabídnout akutní úlevu od obtíží, nejsou doporučovány k dlouhodobějšímu užití.

iii. Dietetická terapie

Změny stravovacích návyků se dostávají do popředí v rámci primární, sekundární a terciární prevence. U mnoha onemocnění se dietní opatření zejména ve světle „epidemie obezity“ v rozvinutém světě ukazují jako nepostradatelná. Proto i u tinitu byl zkoumán vliv změn stravovacích návyků a zejména suplementů stravování.

Nejrozšířenějším suplementem je **extrakt ginkgo biloby**, který prokazatelně v některých případech zvyšuje kognitivní funkce a oddaluje rozvoj kognitivního deficitu (Zhang HF. et al., 2016). Jeho užití pro terapii tinitu není doporučováno a ani v rámci metaanalýzy 6 randomizovaných studií nebyl prokázán efekt (Rejali D. et al., 2004). Zároveň jeho interakce, zejména s antikoagulancii, může být až život ohrožující (Posadzki P. et al., 2013).

Melatonin byl zkoumán zejména v omezeném počtu studií zabývajících se těžkou nespavostí u pacientů s tinitem, avšak vzhledem k metodologickým nedostatkům a nízkému počtu pacientů není možné – ani přes slabý efekt – tuto terapii spolehlivě doporučit (Pirodda A., Raimondi M.C. a Ferri G.G., 2010). Obdobné metodologické nedostatky a sporný efekt byly prokázány u suplementace **zinkem** u pacientů s přítomným deficitem tohoto kovu (Coelho C. et al., 2013).

V nedávné době se zajímavým výsledkem přišla studie na zvířatech, ve které autoři podávali **taurin** potkanům s indukovaným tinitem, a dosáhli statisticky signifikantního potlačení závažnosti tinitu a zvýšení schopnosti sluchové diskriminace cestou zvýšení inhibičních mechanismů (Brozoski T.J. et al., 2010). Z tohoto výsledku však nelze usuzovat, jaký by byl účinek v humánní populaci. Obecně lze říci, že dietní změny nemají prokázaný efekt na průběh a závažnost tinitu.

iv. Farmakoterapie

Celá řada tříd preparátů byla zkoumána pro jejich možné ovlivnění tinitu. Kromě anxiolytik, antidepresiv, antipsychotik, nootropik, antiarytmik, NMDA antagonistů a antikonzulziv byl zkoumán zejména vliv kortikosteroidů. Obecně lze konstatovat, že žádná farmakologická intervence není založena na poznacích evidence-based medicíny (Tunkel D.E. et al., 2014). Naopak farmakologická intervence může způsobit množství nežádoucích účinků, zejména se zdůrazňuje nevhodnost užití benzodiazepinů (Jufas N.E. a Wood R., 2015).

Antidepresiva se bez komorbidní diagnózy depresivní či úzkostné poruchy nedoporučují (Baldo P. et al., 2006).

v. Kognitivně behaviorální terapie

Kognitivně behaviorální terapie (KBT) je psychosociální zásah soustředící se na odhalení a změnu chybných a porušených představ, myšlenek a chování, a na zkvalitnění emoční seberegulace. Jedná se o integraci kognitivní a behaviorální terapie, navazuje na kognitivní model vzniku tinitu, soustředí se na dysfunkční emoční reaktivitu a mechanismy chování. Její užití je široké a výsledky prokazatelné u množství psychických i somatických onemocnění (Hofmann S. et al., 2012).

Vzhledem k multidimenzionalitě tinitu je obtížně hodnotitelný přesný efekt KBT, panují i neshody v rámci rozsahu výsledků a nedostatečné standardizace metody (Hoare D.J. a Hall D.A., 2011). Přesto se jedná o přístup s nejrobustnějším, vědecky podloženým základem v porovnání s ostatními metodami léčby, a zároveň se jedná i o přístup velmi bezpečný (Martinez-Devesa P. et al., 2010). Pro mnohé pacienty mohou náklady na psychoterapeutickou intervenci představovat určitou finanční bariéru, ale ukazuje se, že i svépomocné metody vycházející z principů KBT přinášejí nezanedbatelný efekt (Nyenhuis N. et al., 2013).

vi. Neurostimulace

Jedná se o soubor neinvazivních a invazivních metod užívající externího zdroje energie ke stimulaci mozkových struktur. Můžeme je rozdělit na invazivní a neinvazivní.

Invazivní přístupy jsou metodami experimentálními a zahrnují přímé stimulační nervů (zejména n. vestibulocochlearis a n. vagus), povrchovou či hlubokou mozkovou stimulaci. Všechny vyžadují (neuro)chirurgický přístup při zavádění stimulačních elektrod a nemají zcela popsany mechanismus účinku v oblasti léčby tinitu, stejně tak je omezené množství odborných publikací na toto téma (Hoare D.J. et al., 2016).

Mezi neinvazivní přístupy řadíme **akustický koordinovaný reset** (*acoustic coordinated reset CR*), který pomocí zvuků vyvolávajících desynchronizaci patologických mozkových rytmů poskytuje úlevu. Metaanalýzy však nepotvrzují efekt ani této terapie (Wegger M. et al., 2017).

Transkutánní vagová stimulace umožňuje cestou bloudivého nervu stimulovat nucleus basalis. Spolu se zvukovou terapií je předpokládán efekt na reorganizaci sluchové kůry, který přináší úlevu od tinitu. Iniciální práce naznačovaly pozitivní efekt terapie, ale poslední, placebem kontrolovaná studie z roku 2017 potvrdila pouze dobrou snášenlivost, nikoliv však účinnost (Tyler R. et al., 2017).

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) a transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS) budou podrobně popsány samostatně v kapitole 3.

vii. Terapie sluchového postižení

Pro předpokládaný vliv ztráty sluchu na rozvoj tinitu se terapie samotného sluchového postižení jeví jako logický krok.

Použití **naslouchátek** je nejrozšířenější metodou terapie sluchového postižení a patří k důležité prevenci rozvoje duševních onemocnění (zejména depresivní poruchy) (Matthews L., 2013), prokazatelně také oddaluje kognitivní deficit a rozvoj demence (Lin F.R. et al., 2011). Užití v terapii tinitu je sporné, neboť jak bylo uvedeno v předchozích podkapitolách, pouze u poloviny pacientů trpících ztrátou sluchu se rozvine tinitus, a desetina pacientů s tinitem má zcela fyziologické audiometrické vyšetření. Zároveň není k dispozici dostatečné množství kvalitních prací k objektivizaci účinku naslouchátek. Hoare et al. v roce 2014 v systematické práci konstatoval při vyhodnocení omezeného množství původních studií, že účinek je srovnatelný s metodami akustické stimulace (Hoare D.J. et al., 2014).

Kochleární implantát je elektronické zařízení chirurgicky zaváděné pacientům se středně závažnou až závažnou ztrátou zvuku, které funguje na principu přímého přenosu zvukových signálů do sluchového nervu. Přestože byl v souhrnných pracích prokázán vliv na tinitus po zavedení zařízení, není možné prozatím spolehlivě hodnotit účinnost metody (Ramakers G.G. et al., 2015). Hlavní překážkou se ukazuje nutnost chirurgické intervence, která se provádí primárně z indikace ztráty sluchu, a proto je užití placebové větve ve studiích eticky problematické.

V terapii sluchového postižení je tato metoda nezastupitelná a dle některých autorů se jedná o jeden ze společensky nejvýznamnějších počínů moderní medicíny (Naples J.G. a Ruckenstein M.J., 2020). Její izolované užití v terapii tinitu není v současné době podloženo.

viii. Tinnitus retraining therapy (TRT)

TRT je zaměřena na redukci negativních reakcí spojených s tinitem s cílem redukce jeho subjektivního vnímání. Jedná se o metodu poradenství vycházející z teorie habituace a neurofyziologického modelu. Zjednodušeně lze říct, že absence negativní konotace vnímaného zvuku vede k vymizení obtíží spojených s tinitem (Jastreboff P.J., 2011).

Vzhledem k odlišnostem jednotlivých projevů tinitu metoda počítá s rozdělením pacientů do pěti kategorií dle charakteru vlivu na kvalitu života, míry závažnosti tinitu, subjektivní ztráty sluchu, hypoakuze a vlivu zvuku na exacerbaci, s následným specifickým postupem vedoucím k úlevě.

Přes značnou oblibu tohoto typu terapie není možné její efekt přesvědčivě doložit, současné práce na toto téma nejsou jednoznačné (Phillips J.S. a McFerran D., 2010).

h) Komorbidní depresivní a úzkostné poruchy

Projevy tinitu a jeho dopady jsou velmi heterogenní. Stejně jako u prakticky všech somatických onemocnění můžeme nalézt jeho neblahý vliv na duševní zdraví a vztah k rozvoji duševních onemocnění. V rámci sběru samostatných dat k této práci byl důraz kladen na depresivní a úzkostnou symptomatiku doprovázející tinitus, proto se na ně zaměříme v následujícím textu.

Depresivní porucha

Depresivní porucha je stav dlouhodobě patologicky smutné nálady vyznačující se řadou obtíží v doménách kognitivních, emočních, behaviorálních a kvality života. Je doprovázena anhedonií, tedy patologickou ztrátou pocitu potěšení z původně příjemných aktivit. V rámci 10. verze Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10) je depresivní porucha řazena mezi afektivní poruchy a je významným zdrojem invalidity a mortality ve světě, komplikuje svým rozvojem somatická onemocnění a je rizikovým faktorem pro prakticky všechna onemocnění. Světová zdravotnická organizace odhaduje její celosvětovou roční prevalenci kolem 4 % (Evans-Lacko S. et al., 2018).

Tým autorů z Kalifornské univerzity v roce 2019 publikoval metaanalýzu výskytu depresivní poruchy v populaci pacientů trpících tinitem. Ve vzorku více než 10 tisíc pacientů

(28 studií) byla popsána depresivní epizoda u 33 % z nich, což je srovnatelné s jejím výskytem po cévních mozkových příhodách a akutních koronárních syndromech (Salazar J.W. et al., 2019).

Tato studie zkoumala výrazně heterogenní vzorek populace, který byl získán mezi pacienty navštěvujícími některé centrum terapie tinitu, z jejichž dat práce vycházela. Zároveň nebrala ohled na již přítomné somatické komorbidity, což mohlo zjištěná data také ovlivnit. Její přenos na „běžného“ pacienta trpícího tinitem proto není tak přímočarý.

Zkušenosti z ostatních odvětví medicíny ukazují obousměrný vztah depresivní poruchy a somatických onemocnění. Zajímavostí je objev neuronálních okruhů aktivovaných při depresivní poruše i tinitu a společných změn na ose hypothalamus-hypofýza-nadledviny, prozatím však tyto poznatky zůstávají v klinické praxi nevyužity (Langguth B. et al., 2011). V terapii tinitu byl například prokázán pozitivní efekt na depresivní a úzkostné prožívání v rámci dlouholetého longitudinálního sledování v rámci neurofyziologicky založené terapie (Falkenberg E.S. a Wie O.B., 2012). Korelace míry potlačení tinitu a jeho vliv na depresivní poruchu není zcela ustanovena, empiricky se však předpokládá. Zmírnění symptomatiky tinitu po залечení depresivní poruchy bylo prokázáno (Zirke N. et al., 2013). Míra závažnosti depresivní epizody má souvislost s vnímanou závažností samotného tinitu (Holgers K.M. et al., 2005). Záchyt a terapie depresivních poruch se proto dlouhodobě ukazuje jako esenciální komponenta péče o pacienty s tinitem (Bhatt J.M. et al., 2017).

Úzkostná porucha

Úzkost neboli anxiety je emoční stav vyznačující se zvýšeným neklidem a obavou z očekávané nepříjemné události. Je často doprovázena úzkostným a vyhýbavým chováním, ruminujícími myšlenkami a v mnoha případech i somatickými projevy. Může být vyvolána specifickými podněty (např. otevřené prostory, zubní výkon či veřejné vystupování) nebo může přicházet spontánně bez zjevného spouštěče.

Za fyziologického stavu se jedná nejspíše o evoluční mechanismus k přežití jedince a ochraně jeho tělesné integrity. Pokud však tento mechanismus zabraňuje jedinci v plnohodnotném fungování, jde o stav patologický (Steimer T., 2002).

Při vzniku úzkosti hraje roli amygdala, která je zodpovědná za emoční regulace a vybuzení parasympatického systému spolu s osou hypothalamus-hypofýza-nadledviny, což vysvětluje i její somatické projevy (Rosen J.B. a Schulkin J., 1998).

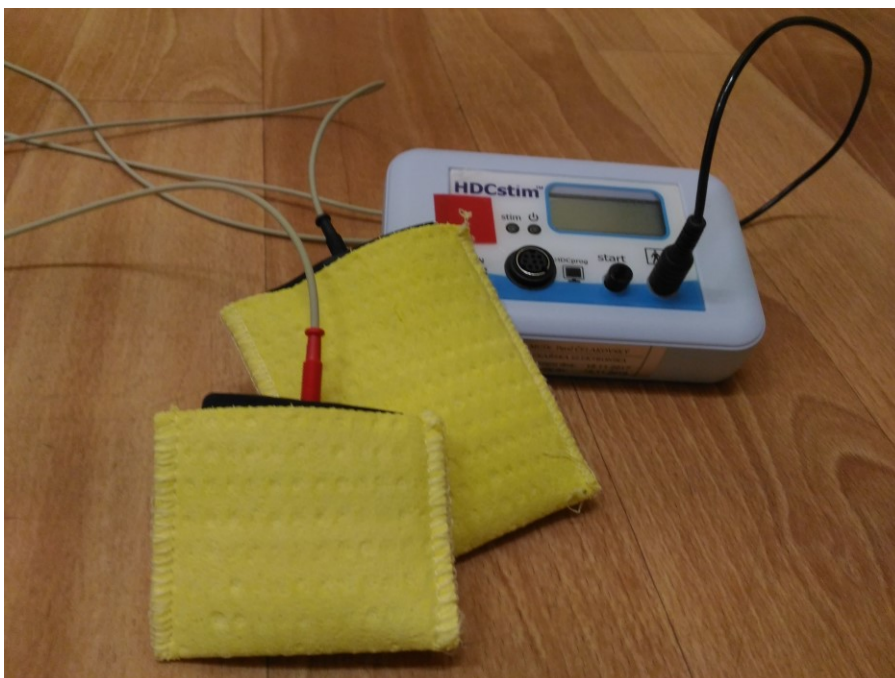
Prevalence úzkostných poruch v populaci pacientů trpících tinitem byla původně odhadována téměř na polovinu, recentní práce však konstatují výskyt kolem 32 %, což je srovnatelné s výskytem depresivních poruch. Stejně jako u depresivních poruch se ukazuje souvislost míry závažnosti úzkostného prožívání se závažností tinitu (Zirke N. et al., 2013).

Úzkostné prožívání přímo souvisí s modelem vyhýbání se strachu, který byl postulován jako možný mechanismus rozvoje tinitu. Vyhýbavé chování popsané u úzkostných poruch je totiž v tomto modelu považováno za klíčové v rozvoji onemocnění. Práce zkoumající rozvoj tinitu u pacientů s již diagnostikovanou úzkostnou poruchou nejsou zatím k dispozici (Pattyn T. et al., 2016).

2. Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem

a) Úvod

Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS) je dynamicky se rozvíjející metodou neinvazivní mozkové stimulace (NIBS) využívající vlastnosti stejnosměrného elektrického proudu při jeho průchodu tkáněmi centrálního nervového systému (CNS). Vyvolané podprahové změny akčního potenciálu jsou pouze střípkem z mozaiky komplexního efektu metody, mezi jejíž hlavní benefity se kromě výzkumného potenciálu řadí také příznivý bezpečnostní profil a cenová dostupnost s vizí domácí stimulace.



Obrázek 2 – tDCS zařízení HDCStim od společnosti Newronika

b) Historie

Přestože je tDCS předmětem četnějších výzkumných snah pouze v posledních 15–20 letech, terapeutické užití elektrického proudu sahá až do starověkých dob.

Nejstarší popisy elektrického proudu v živé přírodě pocházejí ze starověkého Egypta a jsou připisovány pozorování elektrického sumce (*malapterurus electricus*), který se běžně nacházel ve vodách severní Afriky. Záznamy o terapeutickém užití pocházejí ze starého Řecka z per Platona a Aristotela popisujících účinky při přikládání parejnoků a užití jejich elektrických výbojů (Althaus J., 1873). Ve světle moderních poznatků je třeba zdůraznit, že ne všichni parejnoci jsou schopni stejnosměrného výboje a některé druhy užívají střídavý proud.

První popsané transkraniální užití elektrického proudu je připisováno Scriboniu Largovi, který působil v prvním století našeho letopočtu jako dvorní lékař císaře Tiberia Claudia Nera v Římě (Largus D.S. a Bernhold J.M., 1786). Pravděpodobně prvním zdokumentovaným pacientem byl otrok císaře Tiberia jménem Antero, který byl touto metodou léčen pro dnu (Cambridge N.A., 1977).

Prvním sestrojeným generátorem stejnosměrného proudu byla takzvaná Bagdádská baterie z 1. století před naším letopočtem. Její terapeutické užití není zdokumentováno, byla

zapomenuta, a trvalo bezmála dvě tisíciletí do sestavení dalšího generátoru stejnosměrného proudu (Scrosati B., 2011).

V období středověku se zmínka o možném užití parejnoka objevila ve spisech Ibn-Siny ve spojitosti s terapií epilepsie (Priori A., 2003).

Užití parejnoka se šířilo nejen východním směrem, ale také na jih, a to do Etiopie, kde jezuitští misionáři popsali užití místními obyvateli k „vyhánění d'ábla“ z nemocného (Delbourgo J., 2006).

Užití paryb přináší několik nevýhod. Vlastnosti proudu se mohou zásadně lišit mezi jednotlivými druhy i mezi jedinci jednoho druhu a není možné aplikovaný proud nikterak ovlivnit. To změnil Otto von Guericke a jeho vynález prvního elektrostatického generátoru v roce 1660. Jeho varianty představovaly prostředek k výzkumu vlivu elektrického proudu na tkáň i více než dvě století poté (Comroe Jr J.H. a Dripps R.D., 1976).

Dalším přelomovým vynálezem byl kapacitátor, respektive Leydenská láhev, která je připisována Ewaldu Georgovi von Kleinst z roku 1745 (Keithley J.F., 1999). Jejím propojením s elektrostatickým generátorem byly umožněny například terapeutické experimenty Benjamina Franklina (McWhirter L. et al., 2015).

Pomineme-li Bagdádskou baterii, pak vynález prvního stejnosměrného generátoru je připisován Luigi Galvannimu a jeho synovci Giovanni Aldinimu, který první užil stejnosměrného proudu k terapeutickým účelům. Prvním zdokumentovaným pacientem byl Luigi Lanzarini. Ten byl 17. 5. 1801 léčen pro melancholii v Nemocnici svaté Voršily v italské Boloni a po několikátýdenní úspěšné terapii se vrátil v remisi ke své profesi zemědělce (Parent A., 2004).

Tento terapeutický úspěch znamenal revoluci v užití elektroterapie. Další výzkumné snahy následovaly a na počátku 19. století se podařilo evokovat fosfémy u dobrovolníků v Hamburku (Hellwag C.F. a Jacobi C.W.M., 1802). Mnozí lékaři se již v této době upínali k vypracování vodítek pro úspěšné užití metod (Erb W., 1883). Z dnešního pohledu však nemůžeme přisuzovat tehdejším postupům přílišnou validitu vzhledem k nejednotnosti metodik a velmi bazálnímu pojetí vědeckých metod obecně.

Posledním historickým ohlasem terapie stejnosměrnými proudy byla takzvaná *medical battery*, která byla užívána na přelomu 19. a 20. století spíše nevědecky a komerčně. Od 30. let

20. století se užití stejnosměrného proudu na několik desetiletí zcela vytratilo z povědomí lékařské vědy (Steinberg H., 2013).

V roce 1964 došlo na zvířecích modelech k průkazu jednoho ze základních paradigmat metody tDCS – tedy ke změnám kortikální excitability v závislosti na polaritě stimulace (Bindman L.J., 1964). V dnešní době se od kategorického pojetí tohoto paradigmatu ustupuje ve prospěch biochemických změn, v tehdejší době však znamenal významný impuls k dalšímu bádání. Posléze byl totiž tento poznatek replikován transkraniálně na zdravých dobrovolnících, ale v důsledku nedostatku nástrojů k posouzení komplexního efektu stimulace bylo od dalších výzkumných snah upuštěno (Rush S. a Driscoll D.A., 1968). Tyto nástroje se staly dostupnými na přelomu současného století, a proto došlo k obnovení zájmu o tuto metodu (Priori A. et al., 1998). Ve třetím tisíciletí zájem o využití metody tDCS prudce stoupá a nachází uplatnění nejen v teoretickém výzkumu, ale i v klinické praxi (Sarmiento C.L. et al., 2016).

c) Principy

Na fyzikální úrovni je využíván proud elektronů od negativně nabitě elektrody (katody) k elektrodě pozitivně nabitě (anodě). Je užíván proud o nízké intenzitě (obvykle 0,5 až 2 mA) po dobu 20–30 minut. Průchod elektronů působí nejen na samotné nervové buňky, ale i na gliové a další buňky CNS, a to jak přímo, tak i nepřímo.

Základní paradigma pojednává o vlivu na kortikální excitabilitu, ta byla původně demonstrována na motorických oblastech mozku měřením motorických evokovaných potenciálů (Lang N. et al., 2004). Lze tak navodit excitaci buněk pod anodou a jejich inhibici pod katodou změnou klidového membránového potenciálu ve smyslu depolarizace či hyperpolarizace. Studie za použití výpočetních modelů naznačují, že tato hranice nemusí být zcela zřetelná. Objevují se modely, které postulují odlišný efekt s ohledem na úhel průchodu proudu vzhledem k axonální poloze, a dokonce odlišné působení na různé části jedné buňky (Foerster B.R. et al., 2015). Výše zmíněné změny excitability nejsou závislé pouze na přítomnosti procházejícího proudu, ale mohou i přetrvávat (Santaracchi E. et al., 2014).

Na úrovni buněčného metabolismu se jedním z nosných mechanismů ukazuje přenos kalcia a aktivita kalcium-dependentní synaptické plasticity metabotropních glutamátergních neuronů, vzhledem k vymizení efektu stimulace blokádou N-metyl-D-aspartátových receptorů

dextrometorfanem. Stejně tak blokáda kalciových kanálů flunarizinem vedla k vyrušení změn excitability. Zároveň se ukazuje i vliv draslíku, jehož blokáda vedla k selektivní eliminaci vlivu anodální stimulace, což představuje důležitý milník pro výzkum izolovaného vlivu stimulace katodální (Nitsche M.A. et al., 2003).

Stimulace ovlivňuje celou řadu receptorových systémů. Ukazuje se, že excitační aktivita anodální stimulace je alespoň částečně umožněna snížením GABAergní inhibice a ovlivněním NMDA receptorů, zatímco na katodální inhibici se zřejmě podílí snížení excitační glutamatergní neurotransmise (Stagg C.J. et al., 2009).

Účast dopaminergních mechanismů na změnách v neuroplasticitě podmíněné NMDA receptory byla prokázána na zvířecích modelech. Efekt tDCS stimulace v motorických oblastech dokáže téměř zcela potlačit farmakologická blokáda D2 receptorů a ani následná farmakologická aktivace D1 receptorů nevede k obnovení efektu. Naopak aktivace D2 a částečně i D1 receptorů vede k augmentaci efektu metody (Nitsche M.A. et al., 2006).

Serotoninový systém ve vztahu k tDCS byl zkoumán zejména s předpokladem možného vlivu na depresivní symptomatiku. Předpokládá se serotoninová augmentace excitability vyvolaná tDCS zvýšením intracelulárního kalcia. Kombinací s tDCS byl poprvé zaznamenán a popsán vliv citalopramu na plasticitu motorických oblastí. Teoretickým předpokladem může být snížení transportu draslíku membránou nervových buněk, které vede k depolarizaci a zvýšení influxu kalcia na podkladě ovlivnění NMDA receptorů a napětově řízených kalciových kanálů (Nitsche M.A. et al., 2009).

Cholinergní systém je zcela nepostradatelný k udržení bdělosti, soustředění a kognitivních funkcí. Jeho narušení či ztráta funkce vede ke kognitivním deficitům tak, jak jsou popisovány například u Alzheimerovy nemoci. Animální studie prokázaly vliv acetylcholinu na dlouhodobé změny excitability. Blokáda acetylcholinesteráz rivastigminem vedla k zablokování změn excitability vyvolané anodální tDCS, zároveň snížila inhibiční efekt katodální tDCS (Kuo M.F. et al., 2007).

Neurobiochemické změny se dostávají v posledních letech do popředí, dokonce se spekuluje o zpochybnění základního paradigmatu anodální excitace a katodální inhibice. Dle tohoto pojetí se efekt nelineárně odvíjí od řady faktorů (Jacobson L. et al., 2012), které nejsou ještě zcela popsány, zejména však od biochemických změn, a to nejen v transmitterových

systémech CNS, ale i změn jejich rovnováhy navozené průchodem stejnosměrného proudu (Yamada Y. et al., 2021).

Změny v neuroplasticitě CNS se ukazují jako velmi významné pro efekt stimulace. Jedná se o strukturální a funkční změny konektivity nervových buněk. Tyto změny byly naznačeny v behaviorálních a zobrazovacích studiích, a oproti původním předpokladům nejsou přítomny pouze v kortikálních strukturách, ale i ve strukturách subkortikálních. Například anodální stimulace primární motorické oblasti vedla k prokazatelnému zvýšení funkční konektivity mezi stimulovanou motorickou oblastí a ipsilaterálním thalamem, ale také mezi parietální asociační kůrou a ipsilaterálním nucleus caudatus. Naopak katodální stimulace snížila konektivitu mezi primární motorickou oblastí a putamen. Můžeme tedy předpokládat, že alespoň část efektu stimulace vychází ze změn konektivity neuronálních sítí a jejich kortiko-subkortikálních vztahů (Polanía R. et al., 2012).

Efekt stimulace se neomezuje pouze na nervové synapse či axony. Všechny tkáně CNS jsou do určité míry citlivé k průchodu elektrického proudu, lymfocyty, endotelie a gliové buňky nevyjímaje (Ruohonen J. a Karhu J., 2012).

Gliové buňky tvoří přes 50 % všech buněk CNS a jejich vliv na modulaci neurotransmise, regulaci homeostázy a krevního zásobení kortikálních regionů byl v minulosti podrobně popsán. Již zvířecí modely prokázaly přímý vliv stejnosměrného proudu na fetální gliové buňky, při jehož působení dochází už při nižších intenzitách k elongaci astrocytů a mikroglíí, a při vyšších intenzitách k zarovnání buněčných těl dle indukujícího elektrického pole – mikroglie rovnoběžně, astrocyty kolmo (Pelletier S.J. et al., 2014). Nutno zdůraznit, že takto výrazné změny se vyskytly u intenzit elektrického proudu významně překračujících neurodegenerační toxicitu, avšak morfologické změny byly zaznamenány v mikroglíích i při daleko nižších intenzitách (Gellner A.K. et al., 2016). Změny působením stejnosměrného proudu nejsou pouze morfologické, ale vznikají i následkem depolarizace astrocytů, kdy dochází k uvolnění glutamátu, a tím k modulaci neuronální aktivity (Ruohonen J. a Kathu J., 2012). Fyziologické změny membránového potenciálu astrocytů vlivem tDCS nejsou v současnosti ještě zcela zmapovány, ale dostupné práce i teoretické modely jejich existenci předpokládají (Schilling T. et al., 2007).

Výzkum mikroglie je omezen i vzhledem k nemožnosti navození fyziologicky rozvětveného stavu při preparaci buněčných kultur. Z hlediska působení stejnosměrného proudu

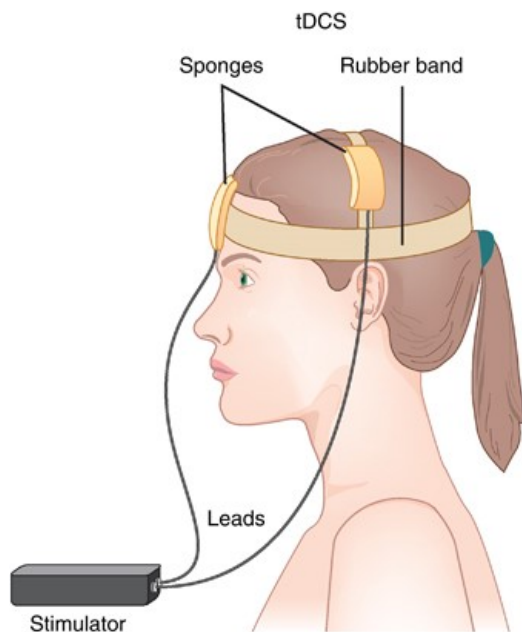
se však nepředpokládá výrazný vliv rozvětvených glií – i vzhledem k jejich vysokému elektrickému odporu (Gellner A.K. et al., 2016). Funkční mechanismy améboidních mikroglíí jsou popsány mnohem důkladněji, existuje zde výrazný podíl napěťově řízených iontových kanálů, který svědčí pro jejich roli v rámci modulace synaptické plasticity za pomoci mozkového neurotrofického faktoru a jeho interakcí s receptorem tyrozin-kinázy B, což v důsledku může vést k reorganizaci a neuroplastickým změnám v rámci léčby po mozkových inzultech (Fritsch B. et al., 2010). Tento postulát byl zevrubně zkoumán mimo jiné i na zvířecích modelech a katodální stimulace morčat se spinální lézí prokázala zvýšený axonální růst, a to i skrz oblast gliové jizvy (Heneka M.T. et al., 2015). Slibnou se v této oblasti jeví studie DICAST-SF probíhající na Neurologické klinice VFN v Praze s cílem ovlivnění penumbry po cévních mozkových příhodách (Slovak M., 2021).

Samotnou kapitolou je také teorie non-neuronálního působení stejnosměrného proudu v susceptibilních buňkách a tkáních, zejména v ovlivnění zánětlivých procesů, což zahrnuje mimo jiné endotel a lymfocyty (Heneka M.T. et al., 2015). I vzhledem k nové vlně výzkumu úlohy zánětlivých procesů u mnohých neuropsychiatrických stavů (roztroušená skleróza, Alzheimerova nemoc, depresivní poruchy, schizofrenie a jiné) je tato oblast výzkumu tDCS velmi dynamická a do budoucna značně slibná.

Vliv elektrického proudu na konformaci některých proteinů byl prokázán v laboratorních podmínkách například u beta-amyloidu, ale jeho užití v terapii Alzheimerovy nemoci se prozatím jeví jako sporné (Toschi F. et al., 2009).

d) Praktická aplikace

Zjednodušeně můžeme konstatovat, že celá terapie spočívá v přiložení elektrod na skalp a zapnutí přístroje. Tento pohled však neodráží širší a teoretické pozadí jednotlivých stimulačních protokolů (Albrecht J. et al., 2014).



Obrázek 3 – Zjednodušený nákres tDCS aplikace. (Rosa MA a Lisanby S, 2012)

Elektrody, kterými je stejnosměrný proud aplikován, jsou většinou silikonové, avšak jejich množství a velikost se mohou měnit. Pokud chceme stimulovat více oblastí mozku najednou, můžeme využít více elektrod. Standardní rozměry elektrod bývají mezi 25 a 35 cm² a jejich velikost je jedním z parametrů stimulace. Velikost elektrod je zásadním faktorem precizního zacílení účinku. Menší elektroda působí mnohem fokálněji, kdežto účinek větší elektrody zasahuje větší oblast, respektive je disperzní. Proto bývají velké elektrody užívány v oblastech, kde není výraznější efekt fokální stimulace žádoucí nebo pokud se chceme zaměřit například pouze na anodální účinky (Lefaucheur J.P. et al., 2014). Modifikací elektrod byla vyvinuta samostatná metoda high definition-tDCS, která pro precizní fokalizaci efektu využívá jedné kruhové anody obklopené zpravidla čtyřmi katodami. Striktně lokalizovaného efektu je tak dosaženo nejenom vyšší intenzitou stimulace při užití menší elektrody (vyšší proudová hustota), ale také díky potlačení (nežádoucího) účinku v přilehlých mozkových oblastech (Rostami M. et al., 2013). Tato konfigurace umožňuje eliminovat nevýhodu čtvercových elektrod, již je koncentrace proudové hustoty podél hran (Miranda P.C. et al., 2006). Nejvýznamnější nevýhodou je naopak riziko takzvaného „shuntingu“ neboli přenosu elektrického proudu po pokožce (či likvorem) s minimálním účinkem na mozkové struktury, což je podobné solnému můstku při elektroencefalografii (Datta A. et al., 2009).

Fixace elektrod na kalvě je problematika, kterou je třeba intenzivně řešit při praktické aplikaci tDCS, neboť jejich posun o pouhých 5 % délky může alterovat přesnost, a tím i výsledky celé stimulace (Woods A.J. et al., 2015). V tomto ohledu máme na výběr mezi třemi základními metodami – elastické čepice ze síťoviny (dobrá přilnavost, riziko „shuntingu“), neoprenové čapky (nejspolehlivější fixace, limitace pouze na lokalizaci v systému 10–20) a gumové pásky (nejnižší cena, nerovnoměrný tlak na elektrody).

Při aplikaci elektrického proudu je jednou z priorit minimalizace elektrického odporu. Ohmův zákon praví, že chceme-li při konstantní hodnotě elektrického proudu dosáhnout co nejefektivnější stimulace, musíme buď zvyšovat napětí, nebo snižovat odpor. Elektrický tok musí překonávat nejen odpor samotné mozkové tkáně, ale také pokožky, podkoží, kostních struktur či likvoru a mozkových plen. Standardní tDCS přístroj není vybaven k úpravě napětí s ohledem na dynamickou impedanci, je proto nutné zvažovat především snížení odporu.

Odpor můžeme snižovat například za pomoci celulózových houbiček napuštěných fyziologickým roztokem či elektrovodivým gelem. Užití houbiček je levnější metodou, ale přináší s sebou riziko „shuntingu“ proudu po pokožce hlavy či snížení fokality stimulace (Horvath J.C. et al., 2014). Užití elektrovodivých past či gelů (např. EEG gel) je účinnější možností při snižování celkového odporu (Dasilva A.F. et al., 2011), avšak je přítomno vyšší riziko kožní iritace vzhledem k tendenci gelu rychleji vysychat a diskomfortu „ulepených vlasů“ (Lagopoulos J. a Degabriele R. et al., 2008), což je faktor potenciálně snižující adherenci k léčbě (Thair H. et al., 2017).

Stimulační protokoly jsou definovány několika parametry: elektrický proud vyjadřovaný v miliampérech (většinou v rozmezí 0,5–2 mA), délka stimulace (10–30 min), umístění, velikost a tvar elektrod. Okrajově se ještě udává takzvaný ramp-up a ramp-down, tedy délka iniciálního časového úseku potřebného pro dosažení požadované intenzity elektrického proudu (obvykle 15–30 s).

Stále je všeobecně přijímáno paradigma vztahu vyšší intenzity proudu a účinnosti, ale některé práce naznačují, že tento vztah nemusí být zcela lineární. Zvýšením intenzity elektrického proudu z 1 na 2 mA v některých aplikacích může dojít až k opačnému účinku (Batsikadze G. et al., 2013).

Hranice 2 mA je obecně považována za bezpečnou pro využití v humánní medicíně, a některé práce považují za velmi bezpečnou i dvojnásobnou intenzitu (Iyer M.B. et al., 2005).

Vzhledem k tomu, že elektrody jsou na skalp pouze přikládány, může být velice obtížné správně určit místo pro optimální terapeutický účinek. Jednou z možností je užití neuronavigačního softwaru, který vyžaduje magnetickou rezonanci mozku, což spolu s cenou vybavení pro neuronavigaci jde proti hlavním benefitům tDCS, tj. cenové dostupnosti a jednoduché proveditelnosti. Standardně se proto užívá EEG systém 10–20, který je optimální díky své jednoduchosti a minimálním nákladům.

Při vývoji nových stimulačních protokolů se v poslední době stále více uplatňuje užití výpočetních modelů, z nichž jmenujme například předprogramovaný nástroj COMETS2 (Computational NeuroEngineering Laboratory, Hanyang University, Korea), který je schopen modelovat disperzi elektrického proudu v celosvětově rozšířeném výpočetním prostředí MatLab (Lee C. et al., 2017).

e) Využití metody

Oproti všem předpokladům je využití v medicíně hnacím motorem výzkumu této metody pouze v posledních letech. Hlavní využití zaznamenala tDCS zejména ve vojenství a při výcviku vysoce specializovaných profesionálů (Davis S.E. a Smith G.A., 2019).

Kupříkladu v roce 2010 přišla americká agentura pro pokročilý výzkum v obraně DARPA (Defense Advanced Research Projects Agency) s tDCS protokolem, který zdvojnásobil rychlost učení a zvýšil pozornost. Stimulací 2 mA pravého spánku (elektroda F10) s katodou umístěnou na levém rameni bylo dosaženo bezprecedentního zvýšení kognitivního výkonu, který byl dále potvrzen mnohými akademickými pracemi (McKinley R.A. et al., 2013). Vzhledem ke stažení tohoto reportu ze stránek DARPA a všech přidružených organizací se můžeme pouze domnívat, zda došlo k dalšímu zdokonalení tohoto protokolu, či naopak k ústupu od něj. Lze předpokládat, že takováto informace bude ještě dlouho utajena.

Nelze přesně určit, v jaké míře je ve vojenském prostředí tDCS využívána, výzkumy dokazující její výhody pro užití v tomto prostředí jsou však hojné.

Výzkumy u zdravých jedinců

Schopnost vnímání

Schopnost vizuální identifikace cílů a citlivost ke zrakovým vjemům je v tomto kontextu velmi důležitá. Užitím anodální stimulace (1 mA) zrakového kortexu po dobu 15 minut bylo

dosaženo významného zvýšení citlivosti na kontrast v centrálních zrakových polích. Katodální stimulace takový efekt neměla (Kraft A. et al., 2010).

Sluchové vjemy zkoumala práce z roku 2013, kdy byla užita anodální stimulace (1 mA) sluchové kůry po dobu 20 minut s efektem na snížení frekvenční diskriminace oproti placebo (Tang M.F. a Hammond G.R., 2013). Zvýšení citlivosti sluchu vede ve vojenství ke zvýšení míry identifikace a časně detekce nepřátelských cílů, a tím k omezení vlastních ztrát na životech (Casali J.G. et al., 2011).

Somatosenzorická diskriminace úzce souvisí s hmatovou percepcí, jejíž role se dostává do popředí při provádění velmi přesných činností a v prostředích s omezenou viditelností. Anodální stimulace (1 mA) somatosenzorické kůry po dobu 20 minut dosáhla pozitivního ovlivnění těchto domén (Ragert P. et al., 2008).

I přes masivní využití satelitních systémů zůstává schopnost pozemní navigace důležitou schopností příslušníků armád. Anodální stimulací (2 mA) parietální kůry se současnou katodální stimulací gyrus marginalis bylo dosaženo zvýšení konektivity a aktivace v oblastech zodpovědných za prostorovou orientaci (Hampstead B.M. et al., 2014).

Pozornost

Pozornost je zcela zásadním předpokladem pro funkční distribuci kognitivních zdrojů jedince. Tyto zdroje nejsou nekonečné a jejich správná alokace rozhoduje o efektivitě a kvalitě výsledků prováděných činností (Anderson J.R. a Crawford J., 1980).

Anodální stimulace (1 mA) levostranného gyrus cinguli po dobu 20 minut vyvolala snížení vlivu pseudo-zanedbávání (*pseudoneglect*) ve využití prostorové pozornosti. Pseudo-zanedbáváním se rozumí přirozená tendence přesunu pozornosti na levou stranu, což je koncept prokázaný v experimentech zahrnující zrakově-prostorové schopnosti (Loftus A.M. a Nicholls M.E.R., 2012). Anodální stimulace (2 mA) pravé frontální kůry vedla ve dvou oddělených studiích ke zkvalitnění zrakové akvizice vybraných cílů a redukci chyb ve vybraných úlohách. Tato zlepšení se vysvětlují efektem tDCS na kapacitu a selektivitu pozornosti (Coffman B.A. et al., 2012) (Clark V.P. et al., 2012).

Na výzkumu pozornosti se ukazuje důležitost optimalizace stimulačních protokolů, které nemusí mít pouze pozitivní efekt. Anodální stimulace (1 mA) levého dorzolaterálního prefrontálního kortexu (DLPFC) spolu s katodální stimulací pravého DLPFC po dobu 10 minut

vedla ke zvýšení přesnosti vykonávané činnosti, ale naopak k prodloužení reakčního času (Nelson J.T. et al., 2014).

Paměť

Paměť je předpokladem učení. Představuje schopnost vštěpovat, uchovávat a vybavovat předešlé vjemy a informace. V každodenním fungování jedince je zcela zásadní a utváří identitu každého z nás.

Role spánku v procesu retence je smíšená, ve spánku dochází k fixaci předchozích vjemů, ale i k procesu zapomínání. K fixaci či konsolidaci paměti dochází zejména ve fázi 3 non-REM spánku, tedy v takzvaném pomalovlnném spánku (*slow-wave sleep*). Intermitentní anodální stimulací (0,26 mA) pravého i levého DLPFC během pomalovlnného spánku bylo dosaženo vyšší retence slovních párů v porovnání s placebem (Marshall L. et al., 2004). Vzhledem k potřebě synchronizace stimulace za pomoci elektroencefalografu je prozatím praktická aplikace omezena, na trhu se však začínají objevovat kombinované přístroje, které zahrnují jak EEG, tak stimulátor, a ty mohou tento logistický oříšek vyřešit.

Dlouhodobá paměť je zásadní pro výkon vysoce kvalifikovaných profesí. Pokud k dané paměťové stopě nemá jedinec dostatečný vztah či její obsah aktivně neopakuje (nememoruje), dochází k jejímu vyhasínání. Pomineme-li výše zmíněný DARPA protokol, pak zvýšení rekonstrukce paměti dosáhla anodální stimulace (1,5 mA) levého DLPFC po dobu 20 minut, a to oproti placebu (Javadi A.H. a Cheng P., 2012). Zvýšení pracovní paměti bylo dosaženo taktéž anodální stimulací levého DLPFC (tentokrát 1 mA) po dobu 10 minut, což bylo demonstrováno rychlejším vybavením oproti placebové skupině (Gladwin T.E. et al., 2012).

Uvažování

V kontextu této podkapitoly se zaměříme na ovlivnění aspektů rozumového uvažování a rozhodování ve vztahu k tDCS. Jedním z těchto aspektů je schopnost plánování, která předchází samotné exekuci. Bifrontální stimulace DLPFC (1 mA) v délce trvání 15 minut vedla ke zvýšení výkonu při plánování v porovnání s placebem. V této studii byl užit eye-tracking, díky kterému se podařilo prokázat snížení posunů pohledu a zkrácení úvodního času přemýšlení nad plánem (Heinze K. et al., 2014).

Problem solving neboli schopnost správné orientace v úkonu a jeho vyřešení je důležitou součástí mnoha vysoce specializovaných profesí. Bilaterální stimulací (1,6 mA) předních

temporálních laloků bylo dosaženo ztrojnásobení šance na úspěšné vyřešení předkládaného problému v porovnání s placebem (Chi R.P. a Snyder A.W., 2011).

V duchu vojenského využití nesmíme zapomínat na dvě velmi zajímavé studie zkoumající různé domény úsudku. První je studie zkoumající vliv katodální stimulace (1 mA) přední prefrontální kůry, která vedla v porovnání s placebem ke zvýšení schopnosti klamat (Karim A.A. et al., 2010). Druhou studií je práce z dílny čínských autorů, kteří byli schopni za pomoci bilaterální stimulace (2 mA) temporoparietálních junkcí ovlivnit morální rozhodování účastníků. Aktivní skupina považovala situace vědomého ublížení jiným osobám za méně morálně přípustné následkem této stimulace oproti placebo (Ye H. et al., 2015).

Odolnost

Odolností rozumíme soubor mentálních i fyzických atributů umožňující překonávat nepříznivé podmínky a překážky. Její budování je jednou z priorit armádního výcviku, a proto se k ní upíná značná výzkumná pozornost.

Při kontaktu s nepříznivými podmínkami organismus reaguje cestou aktivace sympatiku a nastává stresová reakce. Anodální stimulací (2 mA) levého DLPFC po dobu 20 minut došlo ke snížení sympatické aktivity a zvýšení parasympatické aktivity v porovnání s placebem, což představuje snížení vlivu stresové reakce na jedince (de Jesus S.N. a Gonçalves M., 2012). Zároveň stresová situace přináší výskyt obtěžujících ruminací, které bezúčelně zaplňují aktivní mentální kapacitu. Anodální stimulace (1,5 mA) levého DLPFC po dobu 20 minut byla schopna významně snížit frekvenci těchto ruminací oproti placebo (de Raedt R. et al., 2017).

Prožívání náročných situací je ovlivněno mimo jiné únavou, sanací základních potřeb či bolestí. Většina populace využívá v boji s únavou různé formy kofeinu, v menší míře i jiných stimulantů. Třicetiminutová stimulace DLPFC dokáže snížit pocit únavy, zvýšit subjektivně vnímanou živost i náladu, a snížit pocity nudy při spánkové deprivaci trávající 36 hodin oproti placebo i kofeinovým suplementům (McIntire L.K. et al., 2017). Bifrontální stimulace (2 mA) DLPFC po dobu 20 minut byla účinná v redukci bažení po potravě (Goldman R.L. et al 2011). A v neposlední řadě je velmi zajímavý analgetický afekt anodální stimulace (2 mA) primární motorické kůry, který byl prokázán zejména u velmi intenzivní bolesti vyvolané teplem (Aslaksen P.M. et al., 2014).

Fyzický výkon

Tělesná zdatnost patří k užitečným atributům v životě každého jedince. Její význam stoupá u zaměstnanců vykonávajících fyzicky náročnou profesi, u profesionálních atletů a zejména u vojáků. Nedostatek fyzické kondice je prokazatelně zodpovědný za neúspěšné výsledky vojenských misí, její role byla kupříkladu dostatečně prokázána při porážce americké armády v bitvě u Osanu, první z velkých bitev Korejské války (Cannon M., 1988).

Jednou z prvních prací týkajících se této oblasti byla snaha týmu z Milánské univerzity o zvýšení svalového výkonu. Neuromuskulární únava je snížení schopnosti svalových vláken generovat práci. Anodální stimulací (1,5 mA) motorické kůry došlo ke snížení neuro-muskulární únavy, bolesti, zvýšení motivace a zvýšení synergie svalových skupin (Cogiamanian F. et al., 2007).

Dalším významným počinem byla práce japonských autorů, ve které využili anodální stimulaci (2 mA) motorické oblasti ke zvýšení síly sevření ruky a posléze nohy, a to oproti placebo i obrácené polaritě stimulace (Tanaka S. et al., 2009).

Přesnost motorické aktivity byla zvýšena anodální stimulací levé zadní premotorické oblasti, zatímco celková výkonnost byla zvýšena užitím anodální stimulace (2 mA) primární motorické oblasti (Pavlova E. et al., 2013) (Vitor-Costa M. et al., 2015).

Učení

Získávání nových schopností patří k základním požadavkům v moderní společnosti.

Výzkum tDCS začal v roce 2003 dnes již legendární prací Nitscheho, který prokázal efekt anodální stimulace (1 mA) primární motorické oblasti na provedení implicitně naučených pohybů kontralaterální rukou. Prokázal tak možnost ovlivnění motorického učení (Nitsche M.A., et al 2003).

Ovlivnění asociativního učení bylo prokázáno v roce 2008 anodální stimulací (1 mA) sulcus lateralis s pozitivním efektem v porovnání s placebovou skupinou (Flöel A. et al., 2008). Stejně tak kategorizační učení bylo ovlivněno anodální stimulací (1,5 mA) levé frontální kůry. Kategorizační učení je kognitivní schopnost umožňující včasné odlišení (kategorizaci) poznatků, a tím například detekci nebezpečných objektů. V této práci bylo prokázáno zvýšení nízkodimenzionální kategorizace (kategorizace založené na pevné součásti), a snížení

vysokodimenzionální kategorizace (kategorizace založené na abstraktnějších tematických okruzích) (Lupyan G. et al., 2012).

Doba učení představuje pro mnohé jedince výraznou bariéru v získávání a udržení nových poznatků. Užitím katodální stimulace primární motorické kůry před nácvikem nových dovedností a anodální stimulace během nácviku vedla k vyšší dovednosti oproti skupině placebové (Fujiyama H. et al., 2017). Anodální stimulace (2 mA) pravého spodního gyrus frontalis vedla po 90 minutách nácviku hledání a identifikace k přesnosti o 25 % vyšší oproti placebo (McKinley R.A. et al., 2013).

Výzkumy v léčbě nemocných

Pro svoji ekonomickou nenáročnost, výzkumný potenciál a příznivý profil nežádoucích účinků si tDCS nalézá cestu k léčbě celé řady onemocnění a stavů. Jedná se o metodu s krátkou historií, a proto se spektrum terapeutických aplikací v následujících letech pravděpodobně dále výrazně rozroste.

Problémem mnohých výzkumů v této oblasti bývá absence kontroly placebovou skupinou a kontrol s odstupem (*follow-up*), což je rozhodně výzvou do budoucna, a byl to i jeden z impulsů k výzkumným snahám popisovaným v následujících kapitolách této práce. Na následujících řádcích není cílem zmapovat veškeré výzkumné snahy v oblasti tDCS, nýbrž pouze indikace se slibným efektem podložené kvalitně provedenými klinickými studiemi.

Analgezie

Bolest je rušivý pocit často způsobený intenzivním – subjektivně, či objektivně poškozujícím – stimulem. Jedná se o komplexní somatický a psychologický jev zahrnující interakci emoční složky, osobnosti, životních zkušeností i socioekonomického statutu nemocného. V moderní medicíně je považována za symptom jiného onemocnění.

Bolest je problémem moderní společnosti. Boj s touto problematikou je neuspokojivý, o čemž svědčí i „epidemie“ závislosti na opioidních analgetikách. Pouze ve Spojených státech obdrželo předpis na některý z těchto medikamentů 43 osob ze 100! Metoda úlevy od bolesti nevyžadující návykové látky je proto velmi žádána, a právě tDCS je i vzhledem k ceně přístrojů a k potenciálu domácí stimulace výborným kandidátem.

Výzkum bolesti je komplikován zejména množstvím druhů bolesti, ke kterým je nutné přistupovat v rámci medicíny založené na důkazech individuálně (Lefaucheur J.P. et al., 2017).

Obecně se dá konstatovat, že většina prací se zaměřuje na primární motorickou oblast (M1) či DLPFC, v případě migrenózní bolesti na zrakovou kůru (V1). Předpokládá se, že anodální stimulace M1 ovlivňuje gyrus praecentralis, a tím buď aktivuje sestupné inhibiční mechanismy, nebo svými spoji do thalamu a DLPFC mění senzoričnou a emoční složku bolesti (Nguyen J.P. et al., 2011). Teoretickým podkladem pro katodální stimulaci V1 při výskytu migrény je snaha o snížení citlivosti stimulovaného kortexu na provokující podněty (Antal A. et al., 2004).

Mezi slibné cíle tDCS patří zejména chronická neuropatická bolest dolních končetin způsobená míšními lézemi a fibromyalgie. První prací zabývající se bolestí dolních končetin byla multicentrická studie pod vedením Harvardské univerzity, ve které autoři prokázali analgetický efekt anodální stimulace (2 mA) M1 s okamžitou redukcí bolesti o 58 %, ale bez přetrvání efektu v hodnocení po 14 dnech (Fregni F. et al., 2006). Další práce potvrdily tento analgetický efekt a při navýšení množství stimulačních aplikací byl zaznamenán efekt trvajících až 3 měsíce (Soler MD. et al., 2010). Samotný analgetický efekt byl doprovázen i příslušnými metabolickými změnami CNS (Yoon E.J. et al., 2014).

Fibromyalgie je onemocnění provázené bolestivostí celého těla, zvýšenou citlivostí k bolesti, pohotovostí k bolestivému prožívání, obtížemi se spánkem, únavou, a je často doprovázena obtížemi v rovině emoční a psychické. Někdy bývá řazena na pomezí neurologie a psychiatrie. Preferovanými konvenčními metodami léčby je psychofarmakologická léčba antidepresivy či antiepileptiky, přičemž mnozí pacienti i přesto užívají analgetika.

Stejně jako v přechozích odstavcích byla první prací mezinárodní studie Harvardské univerzity, která prokázala efekt anodální stimulace (2 mA) M1. Po 5 aplikacích došlo ke snížení vnímané bolesti statisticky signifikantně oproti placebo (58 % oproti 33 %), a spolu s tím k nárůstu kvality života s trváním efektu po dobu až 3 týdnů (Fregni F. et al., 2006). Postupně se potvrdilo, že efekt více aplikací bude robustnější. Deset aplikací vyvolalo efekt s trváním v délce 2 měsíců (Valle A. et al., 2009). Stále se však jedná o studie s množstvím účastníků v desítkách, zkoumané skupiny jsou značně heterogenní, a proto je třeba být k dosavadním výsledkům mírně skeptický. Ukazuje se zde potřeba jednotné metodiky výzkumu (Lloyd D.M. et al., 2020).

Zajímavé je srovnání s rTMS (repetitivní transkraniální magnetickou stimulací), která také našla uplatnění v navození analgezie. Mechanismy účinku obou metod na bolest nejsou definitivně objasněny. Předpokládá se přímá aktivace nervových okruhů metodou rTMS,

zatímco tDCS moduluje pouze spontánní aktivitu nervové tkáně. Přímé porovnání těchto metod bylo provedeno v roce 2016, kdy byla porovnávána rTMS, tDCS a placebo v léčbě neuropatické bolesti provázející lumbosakrální radikulopatii. V tomto srovnání vyšla vysokofrekvenční rTMS statisticky signifikantně lépe oproti tDCS či placebo (Attal N. et al., 2016).

Depresivní porucha

Depresivní porucha je vážné a invalidizující onemocnění zasahující náladu, aktivitu, kvalitu života, kognici i tělesné zdraví trpících. Podle WHO se jedná o jednu z hlavních příčin pracovní neschopnosti a invalidity v rozvinutých zemích. Běžné přístupy léčby zahrnují psychologické, farmakologické i biologické metody, mezi něž řadíme i tDCS.

Teoretickým podkladem efektu stimulačních, nekonvulzivních metod bývá obnova interhemisferické rovnováhy mezi oběma DLPFC (Reid S.A. et al., 1998). Tento poznatek vedl k dnes již běžně využívaným přístupům nízkofrekvenční rTMS pravého DLPFC a vysokofrekvenční rTMS levého DLPFC. Převedeme-li tento poznatek na tDCS, pak by k úlevě od depresivní symptomatiky mělo dojít buď aktivací (anodální stimulací) levého DLPFC, či inhibicí (katodální stimulací) pravého DLPFC. Tento předpoklad se ukazuje jako pravdivý, zejména role levého DLPFC je stěžejní, což dokumentuje i to, že naprostá většina studií se soustředí na jeho anodální stimulaci s katodou – buď nad pravou orbitofrontální oblastí, či nad pravým DLPFC (Lefaucheur J.P. et al., 2017).

Přestože ještě před pěti lety prokazoval první přístup vyšší míru účinnosti, výzkumné snahy v poslední době naopak podporují bifrontální stimulaci DLPFC. Metaanalýzy potvrzují efekt v léčbě depresivní poruchy v porovnání s placebem u pacientů léčených pouze tDCS. Adjuvantní aplikace tDCS v rámci farmakologicky léčených pacientů takto robustní efekt nevykazuje (Razza L.B. et al., 2020).

Je třeba zdůraznit, že užití tDCS bez řádné supervize není v současnosti doporučováno, do budoucna je však lákavé si představit terapii depresivní poruchy v domácích podmínkách pacienta bez užití farmakoterapie (Palm U. et al., 2018).

Bažení (Craving)

Převedením poznatků o redukci bažení popsaných v předchozí podkapitole bylo logickým krokem užití tDCS v adiktologii. Bifrontální tDCS ovlivňuje, indukuje a reguluje neuroplasticitu centrální exekutivní neuronální sítě, která hraje významnou roli právě

v mechanismech bažení. Jedná se o síť zahrnující DLPFC, orbitofrontální kůru a gyrus cinguli. Jedním z možných mechanismů efektu je proto zvýšení kognitivní kontroly právě ovlivněním této neuronální sítě (Shahbabaie A. et al., 2018).

Anodální stimulace levého či pravého DLPFC vykazuje obdobný, středně velký efekt v redukci bažení. Ukazuje se zde významný efekt množství aplikací, tedy větším počtem aplikací dosahujeme významnějšího efektu. Toto platí i pro vyšší intenzitu proudu (2 mA oproti 1 mA). Zároveň se ukazuje, že bažení po jídle a bažení po návykových látkách je odlišné povahy, a proto tDCS v regulaci potravního chování nevykazuje tak významný efekt jako u návykových látek (Chen J. et al., 2020).

Schizofrenie

Schizofrenie je onemocnění projevující se narušením kontaktu s konsensuální realitou. Manifestuje se množstvím symptomů, které můžeme rozdělit mezi pozitivní, negativní, kognitivní a emoční, a neléčená vede zpravidla k výraznému narušení fungování, invaliditě, zkrácení délky života, a v některých případech i ke smrti.

Užití tDCS v této indikaci zaznamenalo v posledních letech výrazný rozvoj. Původní předpoklad účinku na negativní symptomatiku a reziduální verbálně auditivní halucinace vycházel z mnoha fyziologických a zobrazovacích modelů, které tyto symptomy připisovaly narušení frontotemporální konektivity a snížené aktivitě v bilaterálních DLPFC. V případě perzistující halucinatorní symptomatiky byla objevena zvýšená aktivace v oblasti levé temporoparietální junkce. Byly postulovány dva teoretické protokoly – anodální stimulace levého DLPFC s katodou umístěnou nad levou temporoparietální junkcí pro perzistující halucinatorní symptomatiku a anodální stimulace levého DLPFC s katodou nad pravým DLPFC (Brunelin J. et al., 2012). Zároveň se v některých výzkumech ukázala rovněž účinnost v potlačení pozitivní symptomatiky.

Metaanalýza z roku 2020 zpracovala 16 klinických studií a konstatovala statisticky signifikantní účinnost ve všech třech zkoumaných oblastech v porovnání s placebem. Efekt byl v závislosti na symptomatice mírný (pozitivní symptomatika) až středně velký (perzistující auditivní halucinace, negativní symptomatika). Zároveň se ukazuje, že tDCS má vyšší efekt u pacientů trpících schizofrenií oproti jiným poruchám psychotického spektra, a pouze u nich byl zaznamenán efekt v oblasti negativní a halucinatorní symptomatiky. Potvrdila se i nutnost

intenzivnější terapie – pouze studie se dvěma a více aplikacemi za den a minimálně 10 aplikacemi celkem dosáhly požadovaného efektu (Cheng P.W.C. et al., 2020).

f) Profil nežádoucích účinků

Velmi významným pozitivem tDCS je její uspokojivá snášenlivost a příznivý profil nežádoucích účinků. Jako první se pokusil mapovat nežádoucí účinky Nitsche, který provedl přes 500 stimulací u zdravých dobrovolníků a zaznamenal pouze slabé „lechtání“ v místě stimulace na začátku aplikace, a v některých případech i diskrétní fosfém při zapnutí či vypnutí proudu (Nitsche M.A. et al., 2003).

Podrobněji se problematiku pokusil zmapovat Poreisz et al. v roce 2007. Jeho tým provedl téměř 600 stimulačních aplikací u zdravých i somaticky nemocných pacientů s cílem posouzení nežádoucích účinků, přičemž tyto účinky rozdělil do dvou skupin – účinky peristimulační a poststimulační. Mezi peristimulační účinky patřilo šimrání pod elektrodami (70,6 %), pocity svědění (30,4 %), pocity pálení (21,6 %), bolest (15,7 %), bolest hlavy (35,3 %), potíže se soustředěním (10,8 %), nervozita (4,9 %), diskomfort (17,7 %) a již zmiňovaný fosfém na začátku či konci stimulace (10,8 %). Mezi poststimulační účinky patřilo šimrání (7,8 %), pocity svědění (14,9 %), pocity pálení (3 %), bolest (3 %), bolest hlavy (11,8 %), únava (22,6 %), potíže se soustředěním (3,9 %), nevolnost (2,9 %) a poruchy spánku (0,98 %). Drtivá většina z nich nebyla trvalého charakteru (Poreisz C. et al., 2007).

Vzácněji byly hlášeny perzistující kožní léze, které ve většině případů odpovídaly výrazné iritaci až lehkému popálení ve frontálních oblastech hlavy. Velmi vzácně byly hlášeny případy kontaktní dermatitidy pod elektrodami. Jejich výskyt byl vyšší ve frontální oblasti, pravděpodobně z důvodu zakřivení lebky a nižšího množství vlasů, avšak nutno dodat, že tento výskyt může souviset s onemocněními kůže, alergiemi, užitým proudem, délkou stimulace, počtem aplikací či zmenšením kontaktu s pokožkou, a tím zvýšením proudové hustoty (Matsumoto H. a Ugawa Y., 2017).

Nežádoucím účinkem zaznamenaným ve studiích léčby depresivní poruchy byl přesmyk do hypománie, či přímo mánie. Jeho výskyt byl častější ve studiích tDCS oproti rTMS, není však možné přesně určit, zda a jak velký má terapie tDCS na jeho rozvoj vliv. Hlášené případy se vyskytly u pacientů s antidepressivní farmakoterapií, která může způsobit přesmyk do mánie

či hypománie sama o sobě (Matsumoto H. a Ugawa Y., 2017). Tyto přesmyky byly zaznamenány u pacientů trpících unipolární i bipolární depresivní epizodou, a je proto v závislosti na metodice studie otázkou, zda se nejednalo o pacienty bipolární s nesprávně diagnostikovaným onemocněním, nebo zda nedošlo k demaskování bipolárního onemocnění podobně, jako je to známo u antidepresiv.

Neexistují konzistentní důkazy život ohrožujících nežádoucích účinků tDCS. Izolované případy epileptických záchvatů se jeví spíše jako náhodný jev vzhledem k animálním modelům, které popírají ovlivnění záchvatového prahu tDCS (Liebetanz D. et al., 2006). V rámci předchozích výzkumných snah autor této práce zaznamenal rozvoj diabetu 1. typu u pacientky stimulované tDCS v experimentální indikaci mentální anorexie, nicméně je nutné připustit, že se jednalo spíše o náhodný výskyt (Mares T. et al., 2020).

3. Užití metod neinvazivní mozkové stimulace v léčbě tinitu

Pro multifaktoriální, a ne zcela objasněnou etiopatogenezi, spolu s multidimensionalitou způsobovaných obtíží, bylo mnoho terapeutických přístupů podrobno podrobnému zkoumání. Vzhledem ke spornému efektu většiny z nich se užití metod neinvazivní mozkové stimulace jeví slibně, a to pro jejich teoretický princip i výsledky dosavadních prací.

V následující kapitole bude uvedena metoda repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS), její místo v terapii esenciálního tinitu, a posléze metoda tDCS, která je předmětem této práce.

a) rTMS

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace je neinvazivní neuromodulační metoda využívající silných elektrických proudů procházejících cívkou k vytvoření rychle oscilujícího magnetického pole. Prokazatelně potencuje neuroplasticitu a v závislosti na použitém protokolu vede k depolarizaci či hyperpolarizaci povrchových korových struktur (Lefaucheur J.P. et al., 2014).

Jako terapeutická modalita je v České republice hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Užívá se zejména v terapii depresivních epizod, na některých pracovištích i tinitu, ale její obliba stoupá v rámci algeziologického výzkumu (Vrba D. et al., 2022) (Fricová J. a Rokyta R., 2020). Probádané klinické aplikace jsou však značně širší; ukazuje se zejména

efekt v rehabilitaci po cévních mozkových příhodách, dále při léčbě spasticity v rámci roztroušené sklerózy, a dokonce byl zaznamenán i pozitivní efekt v terapii parkinsonismu (Lefaucheur J.P. et al., 2020).

V porovnání s tDCS se jedná o metodu ekonomicky náročnější, neboť pořizovací náklady jsou v řádech vyšších statisíců až milionů, zatímco v případě tDCS se jedná o desítky tisíc.

Ve vztahu k tinitu je ratio terapie inhibice předpokládané hyperaktivity sluchové kůry s efektem na downregulaci glutamatergní neurotransmise prokázané protonovou nukleární magnetickou rezonancí. Tyto změny korelovaly s mírou ovlivnění hlasitosti měřené psychoakusticky a subjektivními změnami vnímání zvuku (Cacace A.T. et al., 2018).

Bylo provedeno více než 15 metodologicky robustních studií, jejichž výsledky jsou jako celek obtížně interpretovatelné pro jejich velkou heterogenitu (Soleimani R. et al., 2016).

Jednou z inspirací této práce byla dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, multicentrická studie se sídlem na Psychiatrické klinice 1. LF UK a VFN v Praze z roku 2009. V ní autoři prokázali statisticky významný vliv nízkofrekvenční stimulace auditivní kůry metodou rTMS. Významný přínos představovala zhodnocením délky efektu (3 měsíce), který byl hodnocen v jiných pracích spíše krátkodobě. Tímto zjištěním potvrdila předchozí teoretické práce postulující roli změn neuroplasticity na efekt samotné neurostimulace. Zároveň byl naznačen koncept, který se od té doby na poli neurostimulací potvrzuje, a tím je robustnost efektu v závislosti na množství provedených stimulací (Anders M. et al., 2010).

b) tDCS

Ve vztahu tDCS k tinitu můžeme vycházet z několika předpokladů. Prvním z nich je možnost ovlivnit zpracování a percepci patologických signálů, projevující se jako nepříjemný zvuk (Kleijnung T. a Langguth B., 2020). Tyto signály mají původ v neuronálních sítích spojených s tinitem, které byly popsány v kapitole o tinitu samotném. Přechodná stimulace částí mozkové kůry je proto může utlumit či alterovat (Vanneste S. a De Ridder D., 2012). V kontextu funkce neuronálních sítí popsaných v podkapitole o patogenezi tinitu se právě zde ukazuje důležitost role kortikální plasticity (Lee S.Y. et al., 2021).

Pro klinický výzkum byla důležitá hypotéza ovlivnění afektivního zpracování (Faber M. et al., 2012), či dokonce tinitu samotného (Song J.J. et al., 2012), a to výběrem vhodného

protokolu a stimulační oblasti. Ne každý stimulační zásah do výše popsaných oblastí vede k terapeutickému účinku (Forogh B. et al., 2016).

Postupně se při výběru stimulační oblasti skloňují názvy levé temporoparietální oblasti (LTA) a dorsolaterálního prefrontálního kortexu (DLPFC). Úvodní práce postulovaly roli LTA v potlačení hlasitosti tinitu, zatímco DLPFC hraje roli ve vnímání nepříjemnosti či zvukem způsobené nepohody (Shekhawat G.S. et al., 2015). Přesto někteří autoři předpokládají efekt stimulace DLPFC v obou těchto doménách (Faber M. et al., 2012). DLPFC je v tomto pohledu považován za oblast s facilitatorní a modulatorní rolí ve vztahu k uchování auditivní paměti, sluchové pozornosti a vstupům do primární sluchové kůry (De Ridder D. et al., 2015) (Ashton H. et al., 2007) (Moazami-Goudarzi M. et al., 2010).

Levá temporoparietální junkce (LTA)

Stimulacemi LTA se zabývalo několik výzkumných prací, pouze 4 z nich však zahrnovaly kontrolu placebem a byly metodologicky dobře podloženy. V první z nich tým autorů použil stimulaci o intenzitě 2 mA s anodou nad LTA a katodou nad kontralaterální orbitofrontální oblastí, avšak u 22 účastníků neprokázal efekt (Forogh B. et al., 2016). Další studií bylo užití stimulace 2 mA a porovnání efektu mezi skupinami (n=35) účastníků podstupujícími bifrontální stimulaci s anodou vlevo, anodální stimulaci LTA s katodou kontralaterálně a placebem. Ani výsledky této práce nedosáhly statistické významnosti (Hyvärinen P. et al., 2016).

Pozitivní výsledky přinesla práce z Íránu, která zkoumala rozdíly anodální, katodální a shamové stimulace LTA ve skupinách účastníků po 23. Za užití proudu 2 mA po dobu 20 minut prokázala statisticky významný efekt anodální stimulace vůči placebo s efektem i jednu hodinu po ukončení stimulace (Abtahi H. et al., 2018).

Čtvrtou prací je studie zkoumající účinek anodální stimulace LTA s katodou umístěnou nad pravým DLPFC. Proud 2 mA byl po dobu 20 minut užit v pěti stimulacích a výsledky byly hodnoceny dotazníkovými metodami i elektroencefalograficky. V této práci bylo prokázáno statisticky signifikantní zmírnění vnímané závažnosti a nepříjemnosti tinitu, které odpovídalo změnám na EEG nacházeným zejména ve frontálních, temporoparietálních a limbických oblastech (da Silva Souza D. et al., 2020). Některé recentní souborné práce se proto opatrně

přiklání k významnosti efektu stimulace LTA pro snížení hlasitosti i nepříjemnosti s předpokládanou malou až střední velikostí účinku (Martins M.L. et al., 2022).

Metodicky méně hodnotná (absence shamové skupiny) byla práce Shekhawat G.S. et al., 2013, která zkoumala užití naslouchátek u skupin léčených aktivní tDCS v porovnání se shamem. Bylo provedeno 5 anodálních stimulací LTA (2 mA) po dobu 20 minut s následným použitím naslouchátek po dobu 6 měsíců. Tato práce neshledala rozdíl mezi skupinami, cenným poznatkem se optikou současnosti stala neúčinnost tohoto protokolu, dle kterého byl dodržován časový odstup maximálně 24 hodin mezi jednotlivými stimulacemi (Shekhawat G.S. et al., 2014). Výsledek dejme do kontrastu s týmem Garin P. a kolektiv. Tento tým provedl v kontrolovaném designu katodální, anodální a shamovou stimulaci LTA (1 mA) v trvání 20 minut, a to v rámci 6 aplikací během 2 týdnů (odstup 48–72 hodin). S výsledkem krátkodobého efektu anodální stimulací, někteří účastníci dokonce udali efekt v řádu dní (Garin P. et al., 2011).

Dorsolaterální prefrontální kortex (DLPFC)

Oproti stimulaci LTA se stimulací DLPFC zabývalo menší množství autorských týmů, a množství metodologicky silných studií je proto omezené. I přes značnou oblibu DLPFC v rámci širšího výzkumu tDCS nepanuje mezi týmy zkoumajícími tinnitus jednoznačná shoda na lateralitě stimulace.

Anodu nad levý DLPFC (F3) a katodu nad pravý DLPFC (F4) umístili autoři 2 výzkumných prací. V předchozím odstavci zmiňovaná studie Hyvärinen et al. 2016 našla malý efekt, ale nedosáhla statistické významnosti v porovnání s placebem (Hyvärinen P. et al., 2016).

V našem pořadí druhou, ale dle data starší prací byla studie mezinárodního týmu se sídlem v Belgii, která porovnávala bifrontální stimulaci DLPFC (anoda vlevo s katodou napravo a naopak). Proud 2 mA byl během šesti stimulací po 20 minutách aplikován skupině 15 účastníků rozdělených do dvou skupin. Každá z nich byla stimulována 6x jedním typem stimulace a po dvou měsících byla stimulována shamem. S výsledkem potlačení rušivého vlivu, ale nikoliv intenzity tinitu u obou aktivních stimulací. Omezením této práce byl malý vzorek a absence placebové skupiny. Zároveň prokázala snížení míry depresivního prožívání v montáži s anodou nad levým DLPFC. Dalším důležitým aspektem práce, který se ukázal až zpětně, bylo využití časových odstupů mezi stimulacemi v délce 48 hodin (Faber M. et al., 2012).

Další z významných prací byla pilotní, otevřená studie Frank E. et al., 2012. Autoři v otevřeném designu užili bifrontální stimulaci DLPFC (anoda vpravo) s proudem 1,5 mA v trvání 30 minut a v počtu 6 stimulačních aplikací, a to se 2 aplikacemi za týden, ta prokázala i přes svoje omezení efekt terapie (Frank E. et al., 2012).

Potlačení rušivého vlivu i intenzity tinitu byl prokázán v souboru 12 účastníků bifrontálně stimulovaných DLPFC (anoda vpravo, katoda vlevo) 1,5 mA po dobu 20 minut, tento efekt byl okamžitý a dosahoval 30 % po jedné stimulaci (Vanneste S. a De Ridder D., 2011).

V navazující práci byla prokázána účinnost bifrontální stimulace DLPFC (anoda vpravo) při délce stimulace 20 minut a stimulační intenzitě 2 mA na vnímanou nepříjemnost i intenzitu v porovnání jak s placebem, tak transkraniální stimulací střídavým proudem (tACS), a to v rámci jedné stimulace (Vanneste S. et al., 2013).

Svými poznatky je cenná práce Cavalcanti K. et al., 2015, která popsala bifrontální DLPFC stimulaci (anoda vpravo). Stimulace byla provedena proudem 2 mA po dobu 20 minut, a to 5x, v 5 po sobě jdoucích dnech, časový odstup mezi stimulacemi tedy byl maximálně 24 h a efekt prokázán nebyl (Cavalcanti K. et al., 2015).

Předchozí odstavce ukazují zajímavý trend – prodloužení časových odstupů mezi jednotlivými stimulacemi (48 hodin a více) doprovází prokazatelný efekt v terapii tinitu.

V roce 2018 byla publikována práce autorského týmu Shekhawat a Vanneste. Autoři podrobili současné protokoly tDCS důkladnému testování a u vzorku 111 účastníků odhalili nelineární kumulativní změny mozkových funkcí. Zároveň navrhli dle vlastních výsledků optimální protokol: 1,5 mA po dobu 20 minut aplikovaných 6x během 3 týdnů s přestávkami mezi stimulacemi 72–96 hodin. Autoři této práce sami přiznávají, že absence placebové skupiny představovala omezení jejich snah, zároveň však vyjádřili přesvědčení, že výzkum dlouhodobějšího účinku na tinitus je třeba pro posunutí současného poznání (Shekhawat G.S. a Vanneste S., 2018).

4. Vlastní práce

a) *Cíle studie a její hypotézy*

S přihlédnutím k teoretickým východiskům a podkladům shrnutým v předchozích kapitolách bylo cílem vlastního výzkumu nasbírat data o efektu a jeho přetrvávání v čase při použití bifrontální stimulace tDCS u souboru subjektů trpících chronickým esenciálním tinitem.

Bifrontální stimulace nad DLPFC byla v této práci zvolena pro jeho předpokládanou roli v afektivním zpracování percepce patologického zvuku, relativní jednoduchost, a z důvodu kvality předchozích prací, kterých je sice malé množství, ale poskytují cenný a ucelený obraz o vhodnosti jednotlivých parametrů protokolu, zejména o vhodnosti delšího časového odstupu mezi jednotlivými aplikacemi. To vše je v kontrastu s pracemi zabývajícími se stimulací LTA.

Teoretická východiska i předchozí studie hovoří o efektu stimulace pouze na některé složky tinitu. Cílem proto nebylo navození kompletní úzdravy, nýbrž zmapování rozsahu tohoto efektu, a zejména jeho trvání v čase.

Přítomnost chronického tinitu prokazatelně zvyšuje výskyt komorbidních depresivních a úzkostných poruch, naopak snížení míry jeho závažnosti vede k ústupu depresivní a úzkostné symptomatiky. Proto bylo dalším cílem posoudit efekt změny prožívaného tinitu na tyto dva psychopatologické fenomény. Zároveň zmíněné obtíže vedou ke snížení subjektivně vnímané kvality života, jejíž zhodnocení a změny v ní poskytují vhled do efektu stimulace.

Hypotézy proto byly formulovány takto:

1. Terapie metodou tDCS má statisticky signifikantní efekt na subjektivní vnímání tinitu či jeho domény v porovnání se shamem (placebem), což se prokáže změnami v dotaznících TFI a ITHQ.
2. Tento efekt je déledobý v porovnání se shamem (placebem), což se prokáže změnami v dotazníkových hodnoceních po 6 týdnech a 6 měsících od ukončení stimulace.
3. Efekt stimulace způsobí snížení úzkostného a depresivního prožívání a odrazí se v subjektivně vnímané kvalitě života v porovnání se shamem (placebem), což se prokáže změnami v dotaznících BAI, SDS a WHOQOL-BREF.

b) Metodika

Jedná se o prospektivní, randomizovanou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studii, která byla realizována na Psychiatrické klinice 1. LF UK a VFN v Praze (PK VFN). Výzkum byl proveden v souladu s Helsinskou deklarací a byl schválen Etickou komisí Všeobecné fakultní nemocnice v Praze v roce 2019 pod jednacím číslem 531/19 S-IV. Výzkum probíhal mezi lety 2019 a 2021, přičemž sběr dat byl ukončen v únoru 2022.

Nábor účastníků

Účastníci byli oslovováni prostřednictvím spolupracujících pracovišť, přičemž nejvýznamněji se podílela tato pracoviště:

- Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FN Motol v Praze,
- Neurologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze,
- Neurologická klinika 3. LF UK a FTN v Praze,
- Oddělení otorinolaryngologie VFN v Praze,
- Oddělení ušní, nosní, krční FTN v Praze,
- Otorinolaryngologická klinika 3. LF UK a FNKV v Praze.

Účastníci byli seznámeni s cíli, prostředky, požadavky a riziky studie, což stvrdili podpisem informovaného souhlasu, souhlasu s využitím anonymizovaných dat a GDPR. Účast nebyla spojena s finanční odměnou.

Vstupní a vylučující kritéria

Zařazeni byli dospělí účastníci s anamnézou esenciálního tinitu s trváním minimálně půl roku a po předchozím vyšetření počítačovou tomografií či nukleární magnetickou rezonancí k vyloučením intrakraniální patologie centrálního nervového systému.

Odmítnuty byly osoby trpící epilepsií, s intrakraniálními lézemi či kovovými objekty, těhotné a kardiopulmonálně nestabilní nemocní. Vyřazeny byly také osoby se zjištěnými anamnestickými informacemi o škodlivém užívání či závislosti na alkoholu či psychoaktivních látkách, osoby neschopné nebo odmítající podepsat informovaný souhlas se studií a osoby s předchozí léčbou tinitu během posledního půl roku. V rámci bezpečnosti a etických zásad

výzkumu bylo stanoveno, že účastníci s vážnými nežádoucími účinky (výrazná exacerbace tinitu, epileptický záchvat, těžké bolesti hlavy či jiný nežádoucí účinek zhodnocený účastníkem jako závažný) nebudou po jejich oznámení dále pokračovat ve stimulaci. Stejně tak účastníci nespolupracující s dotazníkovým šetřením byli vyřazeni. Farmakologický washout nebyl vyžadován. Stabilní medikace po dobu půl roku před zahájením stimulace a po dobu hodnocení studie (6 měsíců) byla vyžadována.

Zařazené subjekty hodnocení

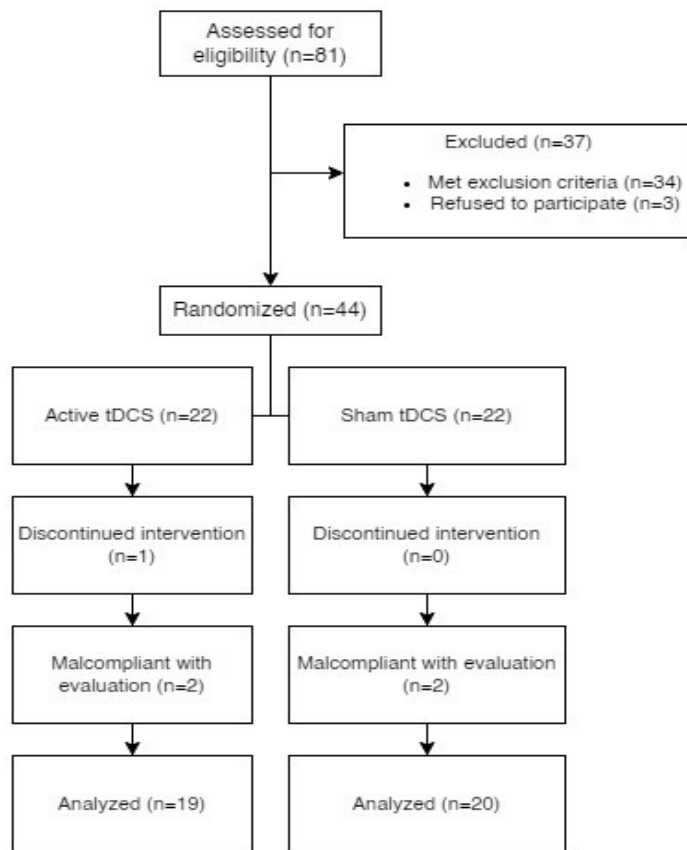
Úvodní power analýza byla provedena v online kalkulátoru ClinCalc.com. Dle ní bylo k zajištění dostatečné statistické síly (95 %) potřeba alespoň 36 účastníků rozdělených do dvou skupin za předpokladu úvodní bodové hodnoty hlavního dotazníku 50 bodů (SD=10) a odhadované redukce celkového skóre o 25 %.

Celkem 81 osob bylo osloveno k účasti ve výzkumu. Tři odmítli podepsat informovaný souhlas a bylo jim doporučeno vyhledání jiné metody léčby tinitu ve spolupráci s jejich ambulantním ORL specialistou. U 34 pacientů bylo zjištěno alespoň jedno kritérium, pro které nemohla být připuštěna jejich účast ve studii, nejčastější překážkou byly změny medikace či využití jiné metody v léčbě tinitu. V jednom případě se nám podařilo odhalit časnou fázi mozkového tumoru, díky čemuž mohl odmítnutý účastník vyhledat okamžitou léčbu ještě před započítáním klinické manifestace onemocnění. Jeden účastník se rozhodl odvolat svůj souhlas se studií po dvou aplikacích tDCS a jeho data byla z hodnocení vyřazena a znehodnocena. Čtyři účastníci nespolupracovali při dotazníkovém šetření.

Celkem 39 účastníků prošlo stimulační sérií a dokončilo všechny kroky dotazníkového šetření. Jejich demografická data jsou shrnuta v Tabulce 1. Všichni účastníci prodělali alespoň jednu předchozí metodu terapie tinitu.

	Aktivní skupina	Shamová skupina
Ženy n (%)	8 (42,11 %)	8 (40 %)
Muži n (%)	11 (57,89 %)	12 (60 %)
Nebinární n (%)	0 (0 %)	0 (0 %)
Průměrný věk	49 let (medián=50, SD=16,73)	46,15 let (medián=42, SD=18,5)
Průměrná délka tinitu	48,47 měsíců (medián=36, SD=57,6)	33,2 měsíců (medián=23, SD=33,42)

Tabulka 1 – Demografická data účastníků dle jejich zařazení.



Obrázek 4 - PRISMA diagram zařazení účastníků do studie, osloveno 81 osob, alespoň 1 vylučující kritérium naplňovalo 37 osob, randomizováno 44 osob, v aktivní i shamové skupině zařazeno 22 osob, v aktivní skupině přerušena intervence u 1 osoby. V obou skupinách byly 2 osoby nespolutracující při hodnocení. V aktivní skupině analyzováno 19 účastníků, v shamové skupině 20.

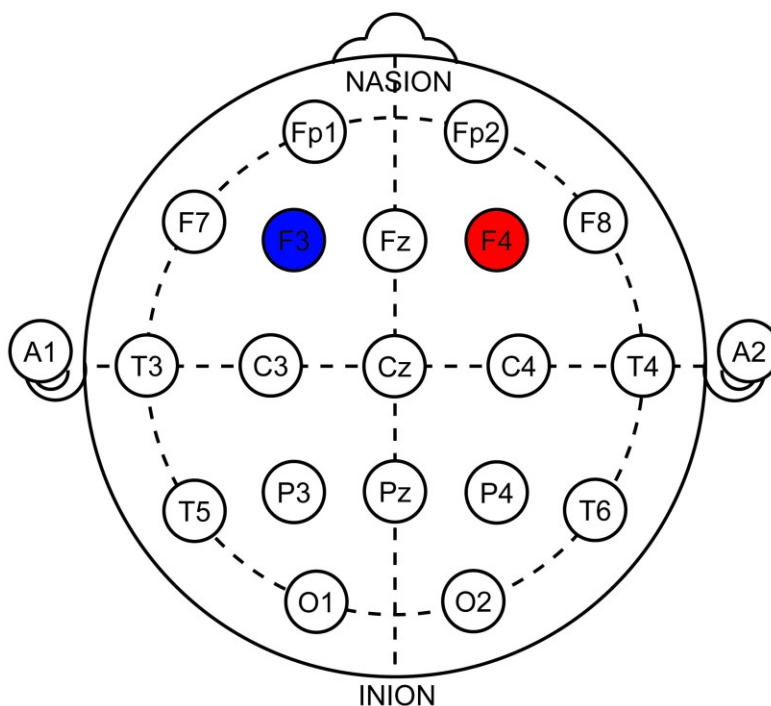
Stimulační protokol a randomizace

Stimulační série zahrnovala 6 aplikací anodální tDCS nad pravým dorsolaterálním prefrontálním kortexem (DLPFC). V EEG systému 10–20 se jedná o oblast F4. Katoda byla umístěna kontralaterálně nad levý DLPFC, což odpovídá oblasti F3. Ke stimulaci byly užity přístroje HDCstim od společnosti Newronika S.r.l. sídlící v Itálii.

Stimulační série probíhala 2 týdny, a to v pondělí, ve středu a v pátek, k zajištění odstupu 48 až 72 hodin mezi jednotlivými aplikacemi. Užitý proud byl aplikován v intenzitě 1,5 mA po dobu 20 minut prostřednictvím silikonových elektrod vložených do celulózových houbiček namočených do fyziologického roztoku (0,9 % či FR 1/1). Elektrody byly čtvercové a obě

v rozměru 5x5 cm, vypočítaná proudová hustota stimulace byla 0,6 A/m². Ramp-up a ramp-down byly nastaveny na 20 s.

Shamová (placebová) stimulace využila shamový protokol stejných přístrojů naprogramovaných za pomoci HDCprog od firmy Newronika S.r.l., trvala 20 minut a byla neodlišitelná od stimulace aktivní. Mezinárodní EEG systém 10–20 byl využit k lokalizaci stimulovaných oblastí a EEG čepice byly užity k zajištění konzistentní polohy elektrod mezi jednotlivými aplikacemi v sérii.



Obrázek 5 – Znáznornění stimulačních lokalit dle systému 10–20. Modře znázorněna katoda, červeně znázorněna anoda. Jedná se o ilustrační obrázek, elektrody byly ve skutečnosti čtverce 5x5 cm.

Randomizace účastníků probíhala členem výzkumného týmu bez přímého přístupu k účastníkům či jejich datům. Vzhledem k nedostatkům a zejména periodicitě běžných randomizačních algoritmů bylo využito randomizace na podkladě atmosférického zvuku (Haahr M., 1999). Tím bylo zajištěno (do doby precizní kvantové analýzy všech částic na naší planetě) zcela náhodné, aperiodické a nedeterministické rozdělení pacientů do dvou větví výzkumu. Typ stimulace byl u jednotlivých účastníků odslepen, a to buď dokončením posledního kroku hodnocení, nebo vyřazením ze studie. Účastníkům zařazeným do shamové větve studie byla po dokončení všech hodnotících kroků nabídnuta terapie tinitu metodou rTMS v Neurostimulačním centru PK VFN. Stejně tak účastníkům jevícím známky depresivní či

úzkostné poruchy bylo doporučeno vyhledání ambulantní psychiatrické péče a vysoko-frekvenční rTMS k terapii depresivních epizod.

Metody hodnocení

Hodnocení probíhalo ve čtyřech krocích. Hodnocení T1 před začátkem stimulace, hodnocení T2 po dokončení stimulace, hodnocení T3 po 6 týdnech od T2 a hodnocení T4 po 6 měsících od T1. K hodnocení bylo v každém kroku užito 5 dotazníků, v kroku T2 bylo navíc provedeno zhodnocení zaslepení. Nežádoucí účinky se hodnotily po každé aplikaci tDCS. V Tabulce 2 jsou uvedeny jednotlivé body hodnocení ve vztahu k použitým metodám.

Časový bod	Týdny od T1	Metody hodnocení
T1	0	TFI, ITHQ, BAI, SDS, WHOQOL-BREF
T2	2	TFI, ITHQ, BAI, SDS, WHOQOL-BREF, JBI
T3	8	TFI, ITHQ, BAI, SDS, WHOQOL-BREF
T4	24	TFI, ITHQ, BAI, SDS, WHOQOL-BREF

Tabulka 2 – Znázornění jednotlivých bodů hodnocení v čase a metody v nich užitě. TFI – Tinnitus Functional Index; ITHQ – Iowa Tinnitus Handicap Questionnaire, BAI – Beckův inventář úzkosti; SDS – Zungova sebeposuzovací stupnice deprese; WHOQOL-BREF – World Health Organisation – Dotazník kvality života, zkrácená verze; JBI – James Blinding Index

Tinnitus Functional Index (TFI)

Jako hlavní hodnotící nástroj byl použit dotazník **Tinnitus Functional Index (TFI)** (Meikle M.B. et al., 2012), jehož popisu jsme se věnovali v kapitole o tinitu. Jedná se o psychometricky validovaný a relativně nový nástroj k hodnocení tinitu, který byl užit pro jeho rozsah zahrnující 8 subdomén onemocnění. Kromě celkového skóre (TFI Total) hodnotí následující subdomény:

- **TFI I** (Intrusive) – nepříjemnost, dotěrnost, vytrvalost tinitu,
- **TFI Sc** (Sense of Control) – snížený pocit kontroly nad tinitem,
- **TFI C** (Cognitive) – kognitivní narušení,
- **TFI SI** (Sleep) – narušení spánku,
- **TFI A** (Auditory) – sluchové obtíže připisované tinitu,
- **TFI R** (Relaxation) – narušení odpočinku,
- **TFI Q** (Quality of Life) – snížení kvality života,
- **TFI E** (Emotional) – emoční narušení.

Dotazník zahrnuje 25 položek, jejichž odpovědi jsou na škále 0–10. Z nich je počítáno celkové skóre i skóre subdomén, ta se následně převádí na stupnici 0–100 (vyšší hodnota značí vyšší závažnost).

Iowa Tinnitus Handicap Questionnaire (ITHQ)

K doplnění TFI byl zvolen dotazník **Iowa Tinnitus Handicap Questionnaire verze 1 (ITHQ)** (Kuk F.K. et al., 1990), což je modifikace dotazníku THQ popisovaného v kapitole o tinitu. Jedná se o nástroj psychometricky validovaný a široce používaný k hodnocení narušení běžného fungování pacientů, jeho výsledky dovedou poskytnout vhled i do jiných oblastí. Kromě celkového výsledku (ITHQ Total) hodnotí také 3 skupiny subdomén – takzvané faktory, kterými jsou:

- Faktor 1 – Sociální, emoční a behaviorální efekt tinitu,
- Faktor 2 – Tinitus a sluch,
- Faktor 3 – Náhled na tinitus.

27 položek dotazníku je hodnoceno na škále 0–100, celkové skóre i skóre jednotlivých faktorů jsou převedena na škálu 0–100 (vyšší hodnota značí vyšší míru závažnosti).

Zungova sebeposuzovací stupnice deprese (SDS)

Zungova sebeposuzovací stupnice deprese (Zung self-rating depression scale, SDS) (Zung W.W., 1986) je standardizovaný sebeposuzovací dotazník ke zhodnocení závažnosti depresivní symptomatiky. Ve 20 položkách je hodnocena frekvence tvrzení vztahujících se k depresivní symptomatice, ta je hodnocena na škále 1–4. Následně se skóre jednotlivých sdělení sčítají do hrubého skóre, a to se v rámci přiložené tabulky převede na takzvaný SDS index, podle jehož hodnoty se určuje stupeň závažnosti depresivních příznaků.

- SDS index pod 50 bodů svědčí pro nepřítomnost depresivní symptomatiky,
- SDS index 50–60 bodů svědčí pro nález lehké depresivní symptomatiky,
- SDS index 60–69 bodů svědčí pro nález středně těžké depresivní symptomatiky,
- SDS index nad 70 bodů svědčí pro nález těžké depresivní symptomatiky.

Omezením tohoto dotazníku je nižší výpovědní hodnota v porovnání s objektivizovanými škálami, jako je Hamiltonova stupnice deprese či Stupnice deprese dle Montgomeryho a Asbergové, ty zase limituje jejich komplexnost a časová náročnost. Ve studii byl použit pro jednoduchost jeho administrace a historicky ověřenou funkčnost.

Beckův inventář úzkosti (BAI)

Beckův inventář úzkosti (Beck Anxiety Inventory, BAI) (Beck A.T. et al., 1993) je standardizovaná a hojně využívaná sebesuzovací stupnice úzkostných symptomů. Ve 21 položkách je hodnocena frekvence příznaků vztahujících se k úzkostnému prožívání, ta je hodnocena na škále 0–3. Následně se vypočítá celkové skóre.

- Celkové skóre 0–7 značí minimální či žádnou úzkostnou symptomatiku,
- Celkové skóre 8–15 značí mírnou úzkostnou symptomatiku,
- Celkové skóre 16–25 značí středně těžkou úzkostnou symptomatiku,
- Celkové skóre 26–63 značí těžkou úzkostnou symptomatiku.

Limitací dotazníku je stejně jako v případě SDS omezená výpovědní hodnota subjektivním zaměřením, dále je jeho zaměření spíše na fyzické příznaky úzkosti (Rose M. a Deevine J., 2014). V našem případě bylo užití vhodné s ohledem na jednoduchost administrace a k hrubému posouzení úzkostné symptomatiky.

Dotazník World Health Organisation – Quality of Life – BREF (WHOQOL-BREF)

Dotazník World Health Organisation – Quality of Life – BREF (Dotazník kvality života WHOQOL-BREF či pouze WHOQOL) (Whoqol Group, 1998) je nástroj vyvinutý Odborem duševního zdraví Světové zdravotnické organizace v roce 1991. Dotazník sestává z 26 položek, které pokrývají široké spektrum kvality života. Kvalita života je vnímána jako životní postavení jedince v kontextu kultury, svých cílů, očekávání, životního stylu a koníčků. V rámci dotazníku jsou počítány 4 domény:

- Doména 1 – Fyzická doména – hodnotí bolest, nepohodlí, energii, únavu, spánek a odpočinek,
- Doména 2 – Psychologická domény – hodnotí pozitivní pocity, myšlení, učení, paměť, soustředění, sebevědomí, body image, vzhled a negativní myšlenky,
- Doména 3 – Sociální vztahy – zahrnuje osobní vztahy, sociální podporu a sexuální aktivitu,
- Doména 4 – Doména prostředí – hodnotí bezpečí, prostředí domova, finanční zdroje, přístup ke službám, přístup k informacím, odpočinkové aktivity, fyzické prostředí, přístup k dopravě.

Jednotlivé položky se dle metodiky dotazníku přepočítají na hrubá skóre jednotlivých domén a následně se převedou na škálu 0–100 (vyšší hodnota značí obvykle vyšší kvalitu). Jedná se o stupnici, která byla užita ke komplexnějšímu vhledu do života pacientů trpících tinitem. TFI Q zahrnuje kvalitu života, ale je svým rozsahem oproti WHOQOL-BREF značně omezená.

James Blinding Index (JBI)

K hodnocení zaslepení byl užit **James Blinding Index (JBI)** (James K.E. et al., 1996), jedná se o statistickou metodu porovnávající názory účastníků se skutečným typem zásahu ve studii. Po ukončení série stimulací (T2) byly účastníci tázáni, aby sdělili, jaký typ stimulace dle jejich mínění podstoupili. Na výběr měli mezi možnostmi „aktivní stimulace“, „placebo“ či možností „nevím“. Dle metodiky nástroje byly možnostem přiřazeny numerické hodnoty a následně spočítáno zaslepení studie. Hodnoty nad 0,5 JBI jsou považovány za známku zaslepené studie.

Statistické metody

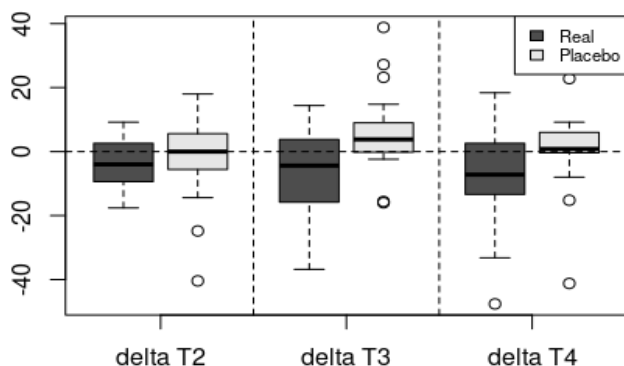
Rozdíly mezi výsledky dotazníků v časech T2, T3 a T4 (tj. delta T2–T1, delta T3 –T1 a delta T4–T1) byly porovnány mezi skupinami za užití neparametrického Mann-Whitney U-testu. Hodnoty p byly dále upravovány pro vícenásobná srovnání Holmovou metodou. Hodnoty p nižší než 5 % byly považovány za statisticky signifikantní. Analýza byla vyhotovena ve statistickém softwaru R verze 3.6.3 (Team RC, 2020). Nekompletní data nebyla do analýzy zahrnuta. *Post-hoc* power analýza byla založena na Monte Carlo simulacích s 10 000 repeticemi.

c) Výsledky

TFI

Průměrné celkové skóre v dotazníku TFI aktivní skupiny bylo v čase T1 53,89 (medián 58,4, SD=23,29) v porovnání se shamovou skupinou 45,52 (medián 41,2, SD=18,91). V průběhu celého sledování došlo k mírnému poklesu hodnot v aktivní skupině a mírnému vzestupu ve skupině shamové. Tento posun se odrazil v iniciální statistické signifikanci v časech

T3 a T4, ale následnou úpravou pro vícenásobná srovnání statistická signifikance stoupla nad požadovaných 5 %.



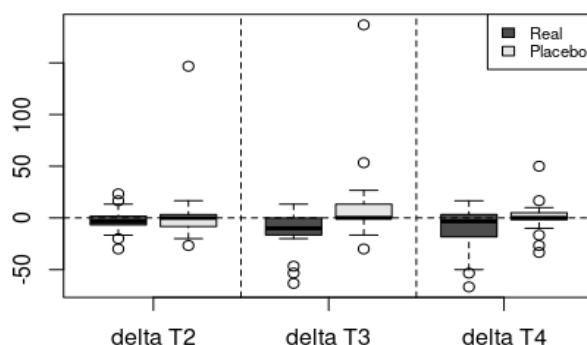
Graf 1 – Znárodnění průměrného posunu v hodnotách celkového skóre TFI v jednotlivých časových bodech sledování v porovnání s T1 (Tx–T1). Real=aktivní skupina; Placebo=shamová skupina; Negativní změna znamená nižší celkové skóre, a tedy redukci symptomů.

Srovnání	Min.	1st Qu.	Medián	Průměr	3rd Qu.	Max.	SD	N
delta T2 Active	-17.6	-9.4	-4	-3.8737	2.6	9.2	7.9387	19
delta T2 Sham	-40.4	-4.6	0	-1.9	5.2	18	13.378	20
delta T3 Active	-36.8	-15.8	-4.4	-5.9158	3.8	14.4	13.316	19
delta T3 Sham	-16	-0.1	3.8	5.84	8.5	38.8	12.878	20
delta T4 Active	-47.6	-13.4	-7.2	-7.3474	2.6	18.4	16.002	19
delta T4 Sham	-41.2	-0.2	0.8	2.34	4.6	33.6	15.522	20

Tabulka 3 – Vývoj změn TFI v jednotlivých bodech sledování u obou skupin v porovnání s hodnotami v T1; Min.=Minimum; 1st Qu.=První kvartil; 3rd Qu.=Třetí kvartil; Max.=Maximum; SD=směrodatná odchylka; N=počet analyzovaných účastníků. Negativní změna znamená nižší celkové skóre v porovnání s T1, a tedy redukci symptomů.

V subdoméně TFI Intrusive bylo v T1 průměrné skóre 69,47 (medián 80, SD=26,63) v aktivní skupině a 60,5 (medián 56,67, SD=18,93) ve skupině shamové. V průběhu sledování

opět došlo k mírnému poklesu v aktivní skupině s mírným vzestupem ve skupině placebové. Tyto změny iniciálně dosáhly statistické signifikance v T3, ale následná úprava p zvedla hodnotu na 0,0508, což je velmi těsně nad hranicí statistické signifikance. Pokud se budeme zabývat touto subdoménou samostatně bez kontextu celého dotazníku, upravená p -hodnota by činila 0,0190, což je statisticky signifikantní, není to ale přístup, který byl stanoven v rámci této práce.

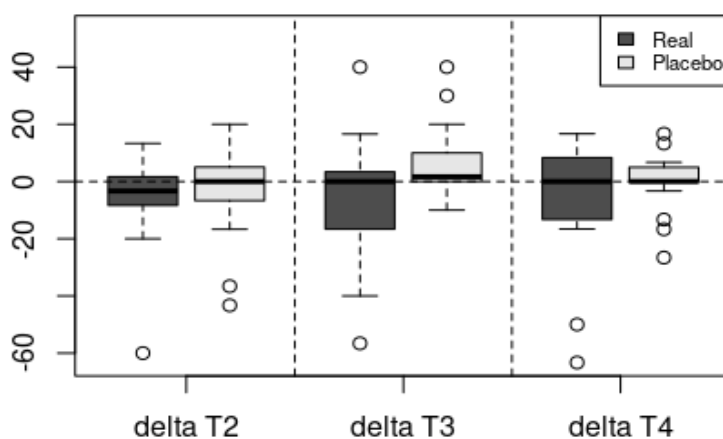


Graf 2 – Znázornění průměrného posunu v hodnotách skóre subdomény TFI Intrusive v jednotlivých časových bodech sledování v porovnání s T1 ($Tx-T1$). Real=aktivní skupina; Placebo=shamová skupina; Negativní změna znamená nižší skóre v měřené subdoméně, a tedy redukci symptomů.

Srovnání	Min.	1st Qu.	Medián	Průměr	3rd Qu.	Max.	SD	N
delta T2 Active	-30	-6.7	-3.3	-2.2842	1.7	23.3	12.418	19
delta T2 Sham	-26.7	-7.525	0	4.17	3.3	146.7	35.15	20
delta T3 Active	-63.3	-16.6	-10	-12.626	0	13.3	20.944	19
delta T3 Sham	-30	0	0	14.015	11.675	186.7	43.972	20
delta T4 Active	-66.7	-18.35	-3.3	-11.926	3.35	16.6	22.71	19
delta T4 Sham	-33.4	-0.825	0	9.175	4.225	186.7	44.911	20

Tabulka 4 – Vývoj změn subdomény TFI Intrusive v jednotlivých bodech sledování u obou skupin v porovnání s hodnotami v T1; Min.=Minimum; 1st Qu.=První kvartil; 3rd Qu.=Třetí kvartil; Max.=Maximum; SD=směrodatná odchylka; N=počet analyzovaných účastníků. Negativní změna znamená nižší skóre v měřené subdoméně v porovnání s T1, a tedy redukci symptomů.

V subdoméně TFI Sense of control bylo v čase T1 průměrné skóre aktivní skupiny 57,54 (medián 56,67, SD=23,83), oproti průměrnému skóre skupiny shamové 49,33 (medián 51,67, SD=14,73). Rozdíly mezi skupinami v průběhu hodnocení nedosáhly statistické signifikance.

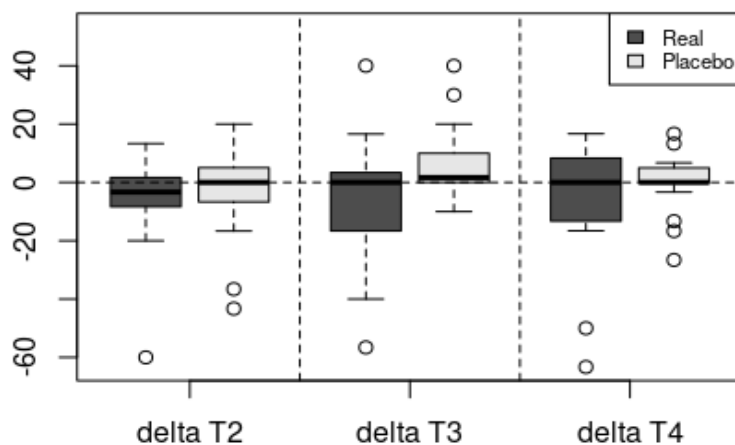


Graf 3 – Znárodnění průměrného posunu v hodnotách skóre subdomény TFI Sense of control v jednotlivých časových bodech sledování v porovnání s T1 (Tx-T1). Real=aktivní skupina; Placebo=shamová skupina; Negativní změna znamená nižší skóre v měřené subdoméně, a tedy redukci symptomů.

Srovnání	Min.	1st Qu.	Medián	Průměr	3rd Qu.	Max.	SD	N
delta T2 Active	-46.7	-13.35	-3.3	-5.7842	3.3	20	16.373	19
delta T2 Sham	-20	-3.325	0	0.325	4.15	20	9.4835	20
delta T3 Active	-36.7	-6.6	0	-1.0421	6.7	16.7	13.113	19
delta T3 Sham	-10	0	0	6.495	7.525	46.7	14.086	20
delta T4 Active	-56.7	-6.7	0	-3.1684	8.35	30	19.2	19
delta T4 Sham	-20	0	0	3.825	4.15	33.3	12.985	20

Tabulka 5 – Vývoj změn subdomény TFI Sense of control v jednotlivých bodech sledování u obou skupin v porovnání s hodnotami v T1; Min.=Minimum; 1st Qu.=První kvartil; 3rd Qu.=Třetí kvartil; Max.=Maximum; SD=směrodatná odchylka; N=počet analyzovaných účastníků. Negativní změna znamená nižší skóre v měřené subdoméně v porovnání s T1, a tedy redukci symptomů.

V subdoméně TFI Cognitive činilo průměrné skóre v T1 51,58 (medián 60, SD=26,42) v aktivní skupině, zatímco 38.83 (medián 33.33, SD=21.83) ve skupině shamové. Rozdíly mezi skupinami v průběhu hodnocení nedosáhly statistické signifikance.

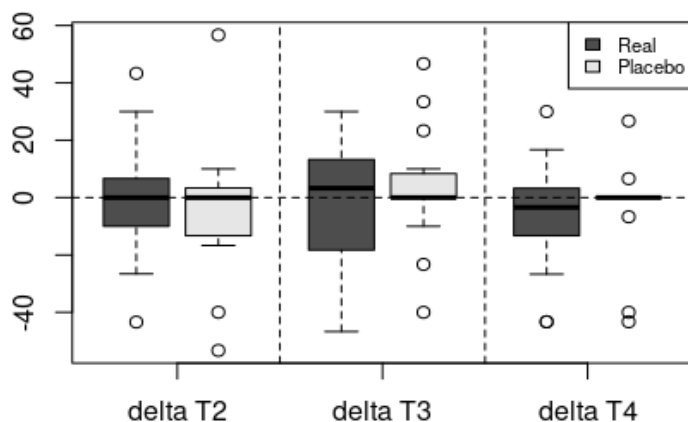


Graf 4 – Znárodnění průměrného posunu v hodnotách skóre subdomény TFI Cognitive v jednotlivých časových bodech sledování v porovnání s T1 ($T_x - T_1$). Real=aktivní skupina; Placebo=shamová skupina; Negativní změna znamená nižší skóre v měřené subdoméně, a tedy redukci symptomů.

Srovnání	Min.	1st Qu.	Medián	Průměr	3rd Qu.	Max.	SD	N
delta T2 Active	-60	-8.35	-3.3	-5.7947	1.65	13.3	16.247	19
delta T2 Sham	-43.3	-6.7	0	-2.995	4.225	20	15.012	20
delta T3 Active	-56.6	-16.65	0	-5.0789	3.4	40	21.167	19
delta T3 Sham	-10	0	1.65	5.84	10	40	12.691	20
delta T4 Active	-63.3	-13.3	0	-6.1263	8.35	16.7	20.46	19
delta T4 Sham	-26.6	0	0	3.67	4.15	53.3	17.558	20

Tabulka 6 – Vývoj změn subdomény TFI Cognitive v jednotlivých bodech sledování u obou skupin v porovnání s hodnotami v T1; Min.=Minimum; 1st Qu.=První kvartil; 3rd Qu.=Třetí kvartil; Max.=Maximum; SD=směrodatná odchylka; N=počet analyzovaných účastníků. Negativní změna znamená nižší skóre v měřené subdoméně v porovnání s T1, a tedy redukci symptomů.

V subdoméně TFI Sleep dosahovalo průměrné skóre v T1 aktivní skupiny 51,40 (medián 50, SD=28,87) a 46,33 (medián 36,67, SD=30,61) skupiny placebové. Rozdíly mezi skupinami v průběhu hodnocení nedosáhly statistické signifikance.

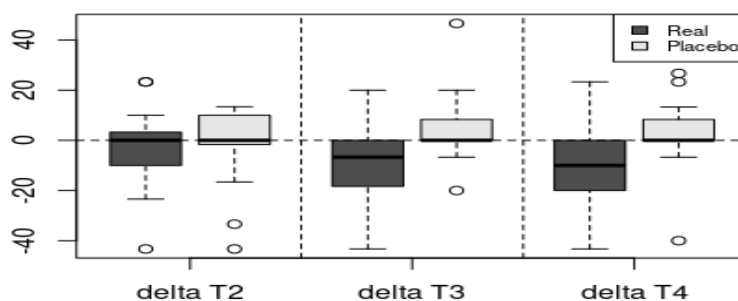


Graf 5 – Znázornění průměrného posunu v hodnotách skóre subdomény TFI Sleep v jednotlivých časových bodech sledování v porovnání s T1 ($Tx-T1$). Real=aktivní skupina; Placebo=shamová skupina; Negativní změna znamená nižší skóre v měřené subdoméně, a tedy redukci symptomů.

Srovnání	Min.	1st Qu.	Medián	Průměr	3rd Qu.	Max.	SD	N
delta T2 Active	-43.4	-10	0	-0.5211	6.7	43.3	20.431	19
delta T2 Sham	-53.3	-13.3	0	-2.99	1.675	56.7	21.246	20
delta T3 Active	-46.7	-18.3	3.3	-1.5842	13.3	30	20.88	19
delta T3 Sham	-40	0	0	2.67	7.525	46.7	18.25	20
delta T4 Active	-43.3	-13.3	-3.4	-5.7895	3.3	30	19.129	19
delta T4 Sham	-43.3	0	0	-0.5	0	46.7	18.428	20

Tabulka 7 – Vývoj změn subdomény TFI Sleep v jednotlivých bodech sledování u obou skupin v porovnání s hodnotami v T1; Min.=Minimum; 1st Qu.=První kvartil; 3rd Qu.=Třetí kvartil; Max.=Maximum; SD=směrodatná odchylka; N=počet analyzovaných účastníků. Negativní změna znamená nižší skóre v měřené subdoméně v porovnání s T1, a tedy redukci symptomů.

V subdoméně TFI Auditory činilo průměrné skóre v T1 u aktivní skupiny 44,39 (medián 40, SD=31,37), zatímco u skupiny shamové činilo 32,17 (medián 30, SD=25,55). V čase T2 byl zaznamenán mírný pokles hodnot v obou skupinách (trojnásobně vyšší v aktivní), v čase T3 se projevil naopak lehký vzestup v shamové skupině a pokračoval pokles hodnot ve skupině aktivní, který se ještě akcentoval v čase T4. V T3 i T4 byla zaznamenána statistická signifikance i po úpravě hodnoty *p*.

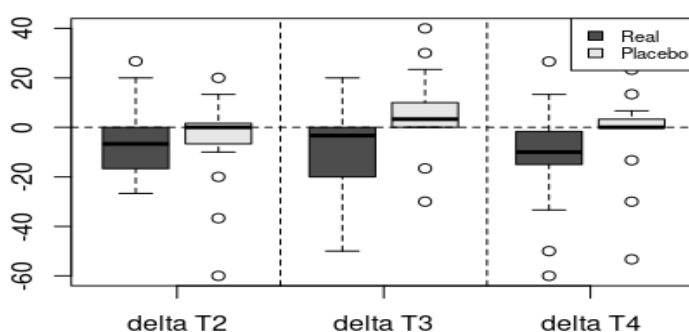


Graf 6 – Znárodnění průměrného posunu v hodnotách skóre subdomény TFI Auditory v jednotlivých časových bodech sledování v porovnání s T1 ($T_x - T_1$). Real=aktivní skupina; Placebo=shamová skupina; Negativní změna znamená nižší skóre v měřené subdoméně, a tedy redukci symptomů.

Srovnání	Min.	1st Qu.	Medián	Průměr	3rd Qu.	Max.	SD	N
delta T2 Active	-43.3	-10	0	-3.8684	3.3	23.3	15.313	19
delta T2 Sham	-43.3	-0.825	0	-1.16	10	13.4	14.961	20
delta T3 Active	-43.3	-18.35	-6.7	-9.1263	0	20	15.821	19
delta T3 Sham	-20	0	0	5	7.525	46.6	13.302	20
delta T4 Active	-43.3	-20	-10	-10.174	0	23.3	16.568	19
delta T4 Sham	-40	0	0	3.835	7.525	43.3	15.937	20

Tabulka 8 – Vývoj změn subdomény TFI Auditory v jednotlivých bodech sledování u obou skupin v porovnání s hodnotami v T1; Min.=Minimum; 1st Qu.=První kvartil; 3rd Qu.=Třetí kvartil; Max.=Maximum; SD=směrodatná odchylka; N=počet analyzovaných účastníků. Negativní změna znamená nižší skóre v měřené subdoméně v porovnání s T1, a tedy redukci symptomů.

V subdoméně TFI Relaxation činilo průměrné skóre aktivní skupiny v T1 56,67 (medián 50, SD=26,67), zatímco v shamové skupině bylo 50,67 (medián 48,33, SD=27,09). Pokles hodnot v obou skupinách zaznamenaný v T2 přetrval pouze ve skupině aktivní a byl pozorován i v čase T4. Porovnání hodnot v časech T3 a T4 bylo zpočátku statisticky signifikantní, ale opět stoupl nad 5 % po úpravě hodnoty p pro mnohačetná srovnání. V hodnotě T3 výsledek nedosáhl statistické signifikance pouze velmi těsně (upravené $p=0,0574$). Pokud bychom ze statistického pohledu brali tuto subdoménu izolovaně, dosáhly by rozdíly statistické signifikance v T3 i T4, není to však metodika, kterou si tato práce stanovila.



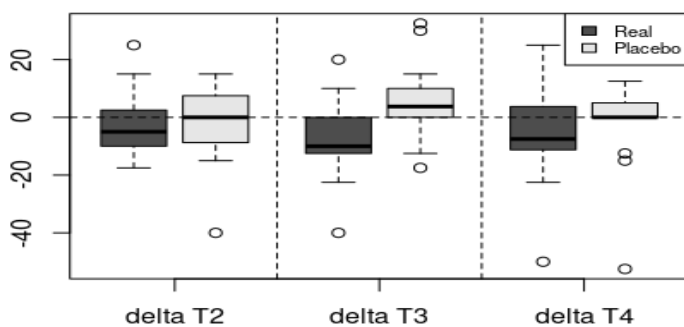
Graf 7 – Znárodnění průměrného posunu v hodnotách skóre subdomény TFI Relaxation v jednotlivých časových bodech sledování v porovnání s T1 ($Tx-T1$). Real=aktivní skupina; Placebo=shamová skupina; Negativní změna znamená nižší skóre v měřené subdoméně, a tedy redukci symptomů.

Srovnání	Min.	1st Qu.	Medián	Průměr	3rd Qu.	Max.	SD	N
delta T2 Active	-26.7	-16.7	-6.7	-5.7895	0	26.7	15.275	19
delta T2 Sham	-60	-6.625	0	-4.5	0.825	20	17.583	20
delta T3 Active	-50	-20	-3.3	-7.2	0	20	16.529	19
delta T3 Sham	-30	0	3.3	5.005	10	40	14.847	20
delta T4 Active	-60	-15	-10	-11.416	-1.65	26.6	20.493	19
delta T4 Sham	-53.3	0	0	-0.33	3.3	40	18.216	20

Tabulka 9 – Vývoj změn subdomény TFI Relaxation v jednotlivých bodech sledování u obou skupin v porovnání s hodnotami v T1; Min.=Minimum; 1st Qu.=První kvartil; 3rd Qu.=Třetí kvartil; Max.=Maximum;

SD=směrodatná odchylka; N=počet analyzovaných účastníků. Negativní změna znamená nižší skóre v měřené subdoméně v porovnání s T1, a tedy redukci symptomů.

V subdoméně TFI Quality of life činilo průměrné skóre aktivní skupiny v čase T1 46,32 (medián 45, SD=27,62), zatímco u shamové skupiny bylo 37,5 (medián 35, SD=22,97). Skóre lehce klesala v aktivní skupině na rozdíl od skupiny shamové. V čase T3 byla zaznamenána statistická signifikance, která opět velmi těsně přesáhla 5 % po užití Holmovy metody (upravené $p=0,0574$). Stejně jako v předešlých případech, izolovaným pohledem na tuto subdoménu by statistická signifikance v T3 byla nalezena i po úpravě hodnoty p .

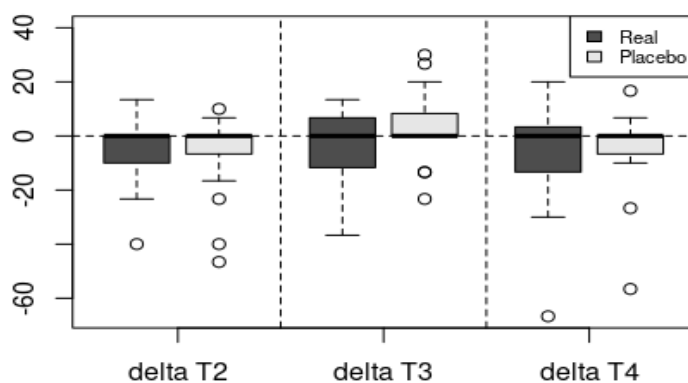


Graf 8 – Znázornění průměrného posunu v hodnotách skóre subdomény TFI Quality of life v jednotlivých časových bodech sledování v porovnání s T1 (Tx-T1). Real=aktivní skupina; Placebo=shamová skupina; Negativní změna znamená nižší skóre v měřené subdoméně, a tedy redukci symptomů.

Srovnání	Min.	1st Qu.	Medián	Průměr	3rd Qu.	Max.	SD	N
delta T2 Active	-17.5	-10	-5	-1.9737	2.5	25	11.042	19
delta T2 Sham	-40	-6.875	0	-1.75	7.5	15	12.594	20
delta T3 Active	-40	-12.5	-10	-6.7105	0	20	13.204	19
delta T3 Sham	-17.5	0	3.75	4.625	10	32.5	12.282	20
delta T4 Active	-50	-11.25	-7.5	-4.7368	3.75	25	17.617	19
delta T4 Sham	-52.5	0	0	0.375	5	27.5	15.587	20

Tabulka 10 – Vývoj změn subdomény TFI Quality of life v jednotlivých bodech sledování u obou skupin v porovnání s hodnotami v T1; Min.=Minimum; 1st Qu.=První kvartil; 3rd Qu.=Třetí kvartil; Max.=Maximum; SD=směrodatná odchylka; N=počet analyzovaných účastníků. Negativní změna znamená nižší skóre v měřené subdoméně porovnání s T1, a tedy redukci symptomů.

V subdoméně TFI Emotional činilo průměrné skóre aktivní skupiny v čase T1 32 (medián 56,67, SD=29,56), zatímco v shamové skupině činilo 51,5 (medián 43,33, SD=25,83). Rozdíly mezi skupinami v průběhu hodnocení nedosáhly statistické signifikance.



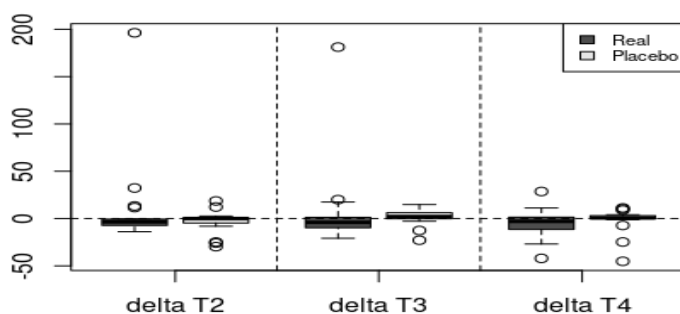
Graf 9 – Znárodnění průměrného posunu v hodnotách skóre subdomény TFI Emotional v jednotlivých časových bodech sledování v porovnání s T1 ($T_x - T_1$). Real=aktivní skupina; Placebo=shamová skupina; Negativní změna znamená nižší skóre v měřené subdoméně, a tedy redukci symptomů.

Srovnání	Min.	1st Qu.	Medián	Průměr	3rd Qu.	Max.	SD	N
delta T2 Active	-40	-10	0	-5.6105	0	13.4	12.535	19
delta T2 Sham	-46.6	-6.625	0	-6.33	0	10	14.689	20
delta T3 Active	-36.7	-11.7	0	-3.6737	6.7	13.4	14.671	19
delta T3 Sham	-23.3	0	0	3.49	7.45	30	12.69	20
delta T4 Active	-66.7	-13.35	0	-6.3105	3.35	20	19.281	19
delta T4 Sham	-56.6	-6.625	0	-0.665	0	40	19.741	20

Tabulka 11 – Vývoj změn subdomény TFI Emotional v jednotlivých bodech sledování u obou skupin v porovnání s hodnotami v T1; Min.=Minimum; 1st Qu.=První kvartil; 3rd Qu.=Třetí kvartil; Max.=Maximum; SD=směrodatná odchylka; N=počet analyzovaných účastníků. Negativní změna znamená nižší skóre v měřené subdoméně v porovnání s T1, a tedy redukci symptomů.

ITHQ

V dotazníku ITHQ bylo průměrné skóre aktivní skupiny v čase T1 52,85 (medián 54,44, SD=22,97), zatímco u skupiny shamové bylo 54,62 (medián 55,74, SD=15,19). Po lehkém vzestupu hodnot v obou skupinách v čase T2 byl zaznamenán mírný pokles hodnot obou skupin v čase T3, který byl v průměru výraznější v čase T4 u aktivní skupiny. Statistické signifikance bylo dosaženo v čase T3, úprava hodnoty p ji však posunula nad stanovenou hranici 5 %.

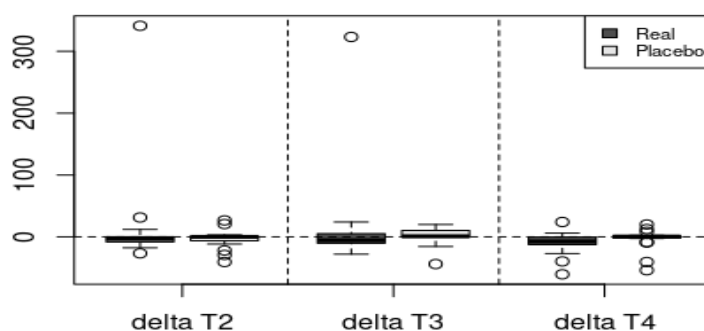


Graf 10 – Znáznornění průměrného posunu v hodnotách celkového skóre ITHQ v jednotlivých časových bodech sledování v porovnání s T1 ($T_x - T_1$). Real=aktivní skupina; Placebo=shamová skupina; Negativní změna znamená nižší skóre v měřené hodnotě, a tedy redukci symptomů.

Srovnání	Min.	1st Qu.	Medián	Průměr	3rd Qu.	Max.	SD	N
delta T2 Active	-13.9	-7.35	-3.5	8.9474	-0.55	196.3	46.593	19
delta T2 Sham	-29.7	-4.425	0	-3.04	0.95	18.6	11.714	20
delta T3 Active	-20.8	-9.75	-4.1	5.5421	1.3	181.2	43.851	19
delta T3 Sham	-22.9	-0.175	2.15	1.965	5.95	14.8	8.5059	20
delta T4 Active	-42.1	-11.5	-3	-5.7789	1.45	28.6	14.857	19
delta T4 Sham	-45.2	-0.1	0.75	-1.585	2.825	11.2	12.597	20

Tabulka 12 – Vývoj změn hodnot celkového skóre ITHQ v jednotlivých bodech sledování u obou skupin v porovnání s hodnotami v T1; Min.=Minimum; 1st Qu.=První kvartil; 3rd Qu.=Třetí kvartil; Max.=Maximum; SD=směrodatná odchylka; N=počet analyzovaných účastníků. Negativní změna znamená nižší celkové skóre hodnocené v porovnání s T1, a tedy redukci symptomů.

V subdoméně ITHQ Factor 1 činilo průměrné skóre u aktivní skupiny v čase T1 58,96 (medián 66,67, SD=26,05), u aktivní skupiny bylo 61,22 (medián 63,33, SD=16,33). Vývoj hodnot byl značně kolísavý, ale rozdíly mezi skupinami v průběhu hodnocení nedosáhly statistické signifikance.

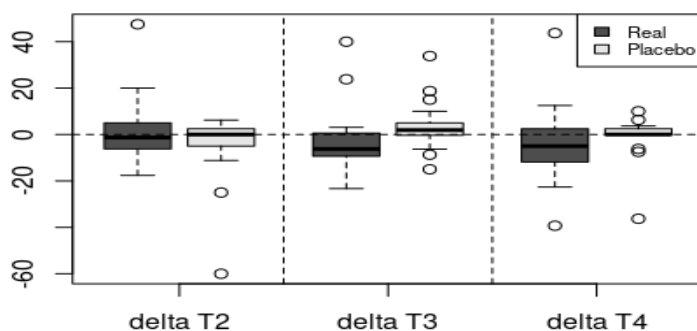


Graf 11 – Znázornění průměrného posunu v hodnotách skóre subdomény ITHQ Factor 1 v jednotlivých časových bodech sledování v porovnání s T1 (Tx-T1). Real=aktivní skupina; Placebo=shamová skupina; Negativní změna znamená nižší skóre v hodnocené subdoméně, a tedy redukci symptomů.

Srovnání	Min.	1st Qu.	Medián	Průměr	3rd Qu.	Max.	SD	N
delta T2 Active	-26.7	-8.35	-2	15.332	0	341.3	79.825	19
delta T2 Sham	-40.7	-5.175	0	-3.185	1.325	26.6	14.86	20
delta T3 Active	-28	-10.45	-5.6	11.947	5.2	323.3	76.466	19
delta T3 Sham	-44	-0.7	1	1.395	9.9	20	14.259	20
delta T4 Active	-60.6	-12.65	-7.3	-8.9684	-0.3	24	18.16	19
delta T4 Sham	-54	-1.625	0.6	-3.26	1.55	20	16.482	20

Tabulka 13 – Vývoj změn subdomény ITHQ Factor 1 v jednotlivých bodech sledování u obou skupin v porovnání s hodnotami v T1; Min.=Minimum; 1st Qu.=První kvartil; 3rd Qu.=Třetí kvartil; Max.=Maximum; SD=směrodatná odchylka; N=počet analyzovaných účastníků. Negativní změna znamená nižší skóre v subdoméně hodnocené v porovnání s T1, a tedy redukcí symptomů.

V subdoméně ITHQ Factor 2 činilo průměrné skóre v čase T1 u aktivní skupiny 41,59 (medián 37,50, SD=28,06), u shamové skupiny bylo 44 (medián 43,13, SD=23,52). Statistické signifikance bylo zpočátku dosaženo pouze v čase T4, následná úprava *p* opět zvedla hodnotu nad 5 %.

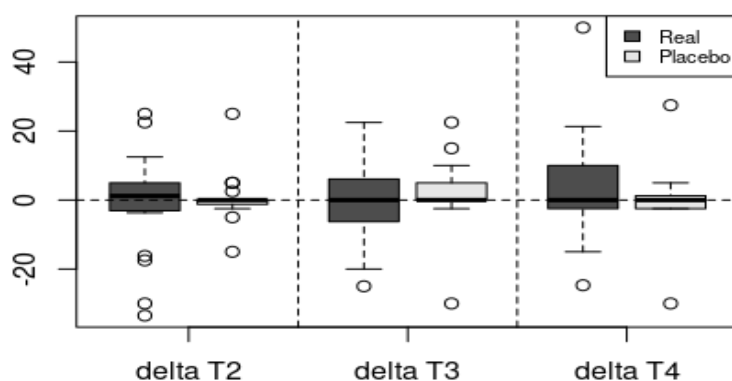


Graf 12 – Znárodnění průměrného posunu v hodnotách skóre subdomény ITHQ Factor 2 v jednotlivých časových bodech sledování v porovnání s T1 ($T_x - T_1$). Real=aktivní skupina; Placebo=shamová skupina; Negativní změna znamená nižší skóre v hodnocené subdoméně, a tedy redukcí symptomů.

Srovnání	Min.	1st Qu.	Medián	Průměr	3rd Qu.	Max.	SD	N
delta T2 Active	-17.6	-6.25	-1.3	2.0263	5	47.5	14.335	19
delta T2 Sham	-60	-5	0	-4.525	2.5	6.2	14.78	20
delta T3 Active	-23.3	-9.35	-6.2	-3.0789	0.6	40	14.876	19
delta T3 Sham	-15	-0.175	1.9	3.125	5	33.8	10.466	20
delta T4 Active	-39.3	-11.85	-5	-4.2526	2.5	43.7	16.782	19
delta T4 Sham	-36.3	0	0	0.755	2.5	36.3	12.332	20

Tabulka 14 – Vývoj změn subdomény ITHQ Factor 2 v jednotlivých bodech sledování u obou skupin v porovnání s hodnotami v T1; Min.=Minimum; 1st Qu.=První kvartil; 3rd Qu.=Třetí kvartil; Max.=Maximum; SD=směrodatná odchylka; N=počet analyzovaných účastníků. Negativní změna znamená nižší skóre hodnocené subdomény v porovnání s T1, a tedy redukci symptomů.

V subdoméně ITHQ Factor 3 bylo u aktivní skupiny průměrné skóre v čase T1 52,5 (medián 52,75, SD=18,09), zatímco u skupiny shamové bylo 51,13 (medián 50, SD=14,99). Rozdíly mezi skupinami v průběhu hodnocení nedosáhly statistické signifikance.



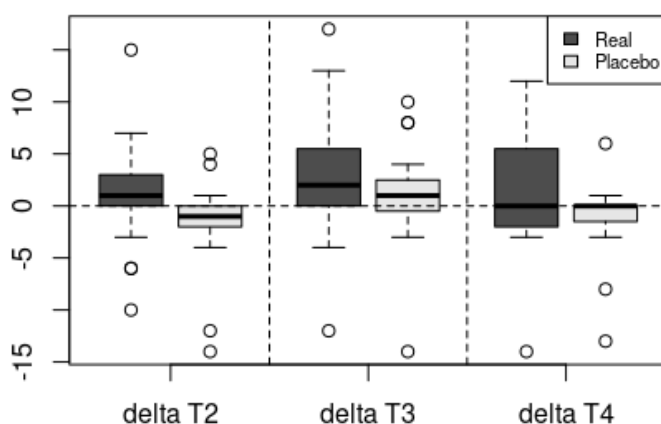
Graf 13 – Znázornění průměrného posunu v hodnotách skóre subdomény ITHQ Factor 3 v jednotlivých časových bodech sledování v porovnání s T1 (Tx-T1). Real=aktivní skupina; Placebo=shamová skupina; Negativní změna znamená nižší skóre v hodnocené subdoméně, a tedy redukci symptomů.

Srovnání	Min.	1st Qu.	Medián	Průměr	3rd Qu.	Max.	SD	N
delta T2 Active	-33.5	-3.1	1.2	-1.1842	5	25	14.854	19
delta T2 Sham	-15	-0.625	0	0.5	0	25	7.0524	20
delta T3 Active	-25	-6.25	0	-1.1842	6.1	22.5	11.768	19
delta T3 Sham	-30	0	0	1.875	3.75	22.5	9.7291	20
delta T4 Active	-24.7	-2.5	0	3.1632	10	50	15.418	19
delta T4 Sham	-30	-2.5	0	0	0.625	27.5	9.5971	20

Tabulka 15 – Vývoj změn subdomény ITHQ Factor 3 v jednotlivých bodech sledování u obou skupin v porovnání s hodnotami v T1; Min.=Minimum; 1st Qu.=První kvartil; 3rd Qu.=Třetí kvartil; Max.=Maximum; SD=směrodatná odchylka; N=počet analyzovaných účastníků. Negativní změna znamená nižší skóre v hodnocené subdoméně v porovnání s T1, a tedy redukci symptomů.

BAI

V aktivní skupině bylo 10 účastníků (54,63 %) bez známek úzkostné symptomatiky, 5 účastníků (26,32 %)jevilo známky mírné úzkostné symptomatiky, 2 účastníci (10,53 %)jevili známky středně těžké úzkostné symptomatiky a 2 účastníci (10,53 %)jevili známky těžké úzkostné symptomatiky dle BAI. V shamové skupině počáteční zhodnocení odhalilo 7 účastníků (35 %) bez známek úzkostné symptomatiky, 6 účastníků (30 %) s mírnými příznaky úzkostné symptomatiky, 4 účastníci (20 %) se středně těžkými známkami úzkostné symptomatiky, a 2 účastníci (15 %) s těžkými známkami úzkostné symptomatiky. Průměrné skóre v BAI aktivní skupiny v čase T1 bylo 9,84 (medián 7, SD=8,43) v porovnání s 13,5 (medián 12,5, SD=9,57) u shamové skupiny. Rozdíly mezi skupinami v průběhu hodnocení nedosáhly statistické signifikance.



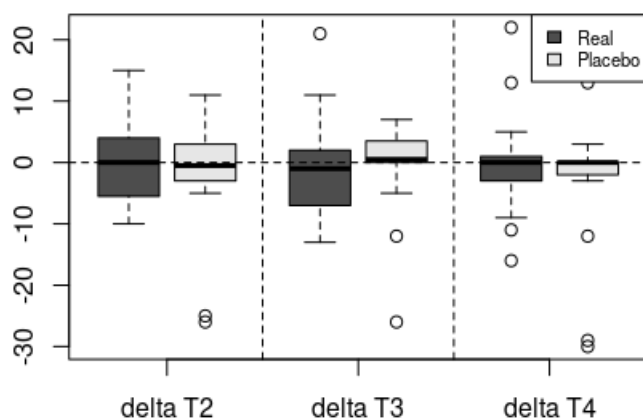
Graf 14 – Znáornění průměrného posunu v hodnotách celkového skóre BAI v jednotlivých časových bodech sledování v porovnání s T1 (Tx-T1). Real=aktivní skupina; Placebo=shamová skupina; Negativní změna znamená nižší celkové skóre v hodnoceném čase v porovnání s T1, a tedy redukci symptomů.

Srovnání	Min.	1st Qu.	Medián	Průměr	3rd Qu.	Max.	SD	N
delta T2 Active	-10	0	1	1.0526	3	15	5.307	19
delta T2 Sham	-14	-2	-1	-1.5	0	5	4.4189	20
delta T3 Active	-12	0	2	2.7368	5.5	17	6.3407	19
delta T3 Sham	-14	-0.25	1	1	2.25	10	4.899	20
delta T4 Active	-14	-2	0	1.3684	5.5	12	6.2558	19
delta T4 Sham	-13	-1.25	0	-0.5	0	16	5.3656	20

Tabulka 16 – Vývoj změn BAI v jednotlivých bodech sledování u obou skupin v porovnání s hodnotami v T1; Min.=Minimum; 1st Qu.=První kvartil; 3rd Qu.=Třetí kvartil; Max.=Maximum; SD=směrodatná odchylka; N=počet analyzovaných účastníků. Negativní změna znamená nižší celkové skóre v porovnání s T1, a tedy redukcí symptomů.

SDS

Dle SDS bylo v aktivní skupině 7 účastníků (36,84 %) bez známek depresivní symptomatiky, 5 účastníků (26,32 %) se známkami mírné depresivní symptomatiky, 6 účastníků (31,58 %) se známkami středně těžké depresivní symptomatiky a 1 účastník (5,26 %) trpěl těžkou depresivní symptomatikou v čase T1. V shamové skupině nebyla nalezena depresivní symptomatika u 11 účastníků (55 %), mírná depresivní symptomatika byla objevena u 3 účastníků (15 %), středně těžká depresivní symptomatika u 3 účastníků (15 %) a těžká depresivní symptomatika u 3 účastníků (15 %). Průměrný SDS index aktivní skupiny činil v čase T1 53,89 (medián 55, SD=12,08) ve srovnání s 49,55 (medián 44, SD=15,62) shamové skupiny. Nebyla prokázána statisticky významná změna vlivem stimulace.



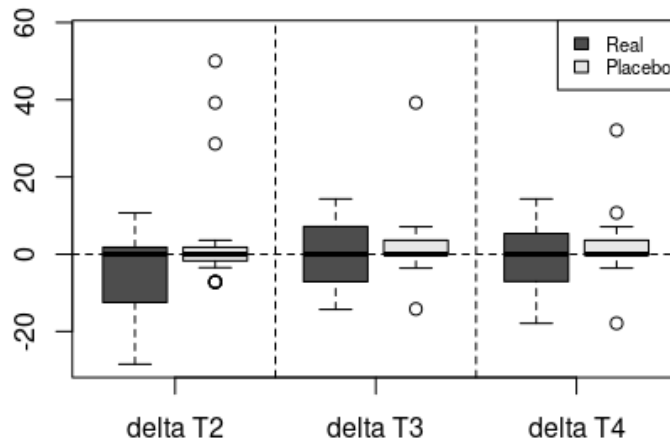
Graf 15 – Znárodnění průměrného posunu v hodnotách SDS indexu dotazníku SDS v jednotlivých časových bodech sledování v porovnání s T1 (Tx-T1). Real=aktivní skupina; Placebo=shamová skupina; Negativní změna znamená nižší hodnotu SDS indexu v daném kroku v porovnání s T1, a tedy zmírnění depresivní symptomatiky.

Srovnání	Min.	1st Qu.	Medián	Průměr	3rd Qu.	Max.	SD	N
delta T2 Active	-10	-5.5	0	0.3684	4	15	7.5734	19
delta T2 Sham	-26	-3	-0.5	-1.9	3	11	8.8965	20
delta T3 Active	-13	-7	-1	-0.8421	2	21	8.5457	19
delta T3 Sham	-26	0	0.5	-0.5	3.25	7	7.3449	20
delta T4 Active	-16	-3	0	-0.3684	1	22	8.2476	19
delta T4 Sham	-30	-2	0	-3.15	0	13	9.9698	20

Tabulka 17 – Vývoj změn SDS indexu dotazníku SDS v jednotlivých bodech sledování u obou skupin v porovnání s hodnotami v T1; Min.=Minimum; 1st Qu.=První kvartil; 3rd Qu.=Třetí kvartil; Max.=Maximum; SD=směrodatná odchylka; N=počet analyzovaných účastníků. Negativní změna znamená nižší hodnotu SDS indexu e v daném kroku v porovnání s T1, a tedy zmírnění depresivní symptomatiky.

WHOQOL-BREF

V doméně 1 dotazníku WHO-QoL-BREF činilo průměrné skóre v čase T1 aktivní skupiny 57,71 (medián 57,14, SD=20,39), zatímco u shamové skupiny bylo 53,04 (medián 55,36, SD=14,67). Rozdíly mezi skupinami v průběhu hodnocení nedosáhly statistické signifikance.



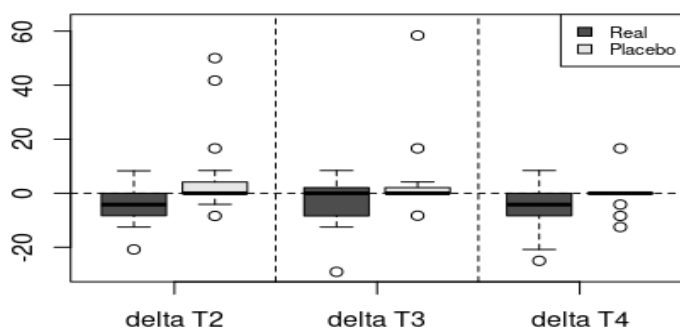
Graf 16 – Znárodnění průměrného posunu v hodnotách skóre WHO-QoL-BREF Domény 1 v jednotlivých časových bodech sledování v porovnání s T1 (Tx–T1). Real=aktivní skupina; Placebo=shamová skupina; Pozitivní změna znamená vyšší skóre v měřené doméně v porovnání s T1, a tedy vyšší míru kvality života v dané doméně.

Srovnání	Min.	1st Qu.	Medián	Průměr	3rd Qu.	Max.	SD	N
delta T2 Active	-28.5	-12.5	0	-4.5	1.8	10.7	10.705	19
delta T2 Sham	-7.2	-0.875	0	4.635	0.9	50	15.679	20
delta T3 Active	-14.3	-7.15	0	0	7.15	14.3	9.148	19
delta T3 Sham	-14.2	0	0	1.785	3.6	39.2	9.7756	20
delta T4 Active	-17.9	-7.1	0	-0.7579	5.35	14.3	9.9278	19
delta T4 Sham	-17.9	0	0	4.46	3.6	57.1	15.313	20

Tabulka 18 – Vývoj změn domény 1 WHO-QoL-BREF v jednotlivých bodech sledování u obou skupin v porovnání s hodnotami v T1; Min.=Minimum; 1st Qu.=První kvartil; 3rd Qu.=Třetí kvartil; Max.=Maximum;

SD=směrodatná odchylka; N=počet analyzovaných účastníků. Pozitivní změna znamená vyšší skóre v hodnocené doméně v porovnání s T1, a tedy vyšší míru kvality života v dané doméně.

V doméně 2 dotazníku WHO-QoL-BREF činilo průměrné skóre v čase T1 aktivní skupiny 61,84 (medián 62,5, SD=16,15), u shamové skupiny bylo 52,08 (medián 54,17, SD=16,86). Iniciálně byla zaznamenána změna v aktivní skupině v porovnání se skupinou shamovou v časech T2 a T4, po úpravě hodnoty *p* zůstal statisticky signifikantní pouze rozdíl v čase T2. Tato změna byla z podstaty dotazníku v negativním smyslu.



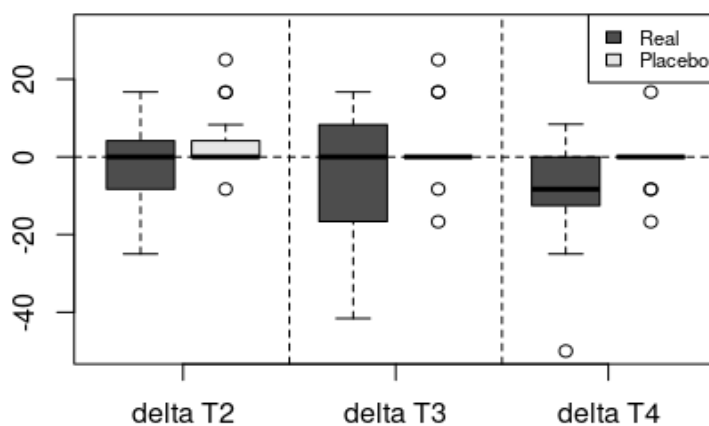
Graf 17 – Znárodnění průměrného posunu v hodnotách skóre WHO-QoL-BREF Domény 2 v jednotlivých časových bodech sledování v porovnání s T1 (Tx-T1). Real=aktivní skupina; Placebo=shamová skupina; Pozitivní změna znamená vyšší skóre v hodnocené doméně v porovnání s T1, a tedy vyšší míru kvality života v dané doméně.

Srovnání	Min.	1st Qu.	Medián	Průměr	3rd Qu.	Max.	SD	N
delta T2 Active	-20.8	-8.3	-4.2	-3.9474	0	8.3	6.8677	19
delta T2 Sham	-8.4	0	0	5.625	2.075	50	14.705	20
delta T3 Active	-29.1	-8.4	0	-3.5	2.1	8.4	9.1348	19
delta T3 Sham	-8.3	0	0	3.965	1.05	58.4	13.56	20
delta T4 Active	-25	-8.35	-4.2	-4.8211	0	8.4	8.8133	19
delta T4 Sham	-12.5	0	0	5.41	0	62.5	18.888	20

Tabulka 19 – Vývoj změn domény 2 WHO-QoL-BREF v jednotlivých bodech sledování u obou skupin v porovnání s hodnotami v T1; Min.=Minimum; 1st Qu.=První kvartil; 3rd Qu.=Třetí kvartil; Max.=Maximum;

SD=směrodatná odchylka; N=počet analyzovaných účastníků. Pozitivní změna znamená vyšší skóre v hodnocené doméně v porovnání s T1, a tedy vyšší míru kvality života v dané doméně.

V doméně 3 dotazníku WHO-QoL-BREF činilo průměrné skóre v čase T1 aktivní skupiny 62,72 (medián 66,67, SD=18,29), u shamové skupiny bylo 50,83 (medián 50, SD=17,5). Rozdíly mezi skupinami v průběhu hodnocení nedosáhly statistické signifikance.

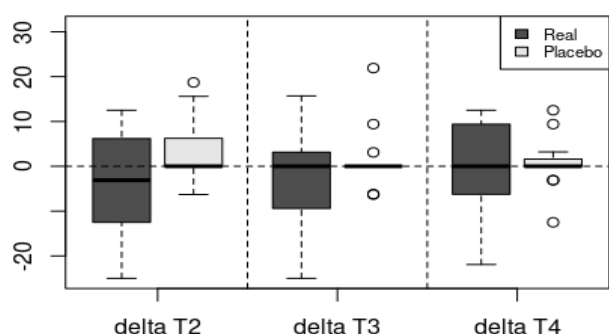


Graf 18 – Znárodnění průměrného posunu v hodnotách skóre WHO-QOL-BREF Domény 3 v jednotlivých časových bodech sledování v porovnání s T1 (Tx-T1). Real=aktivní skupina; Placebo=shamová skupina; Pozitivní změna znamená vyšší skóre v hodnocené doméně v porovnání s T1, a tedy vyšší míru kvality života v dané doméně.

Srovnání	Min.	1st Qu.	Medián	Průměr	3rd Qu.	Max.	SD	N
delta T2 Active	-25	-8.3	0	-3.5053	4.15	16.7	11.888	19
delta T2 Sham	-8.3	0	0	3.33	2.075	25	7.8282	20
delta T3 Active	-41.6	-16.65	0	-4.8158	8.3	16.7	15.536	19
delta T3 Sham	-16.7	0	0	1.67	0	25	8.8102	20
delta T4 Active	-50	-12.55	-8.3	-8.3316	0	8.4	14.706	19
delta T4 Sham	-16.7	0	0	0.83	0	33.3	9.7126	20

Tabulka 20 – Vývoj změn domény 3 WHO-QoL-BREF v jednotlivých bodech sledování u obou skupin v porovnání s hodnotami v T1; Min.=Minimum; 1st Qu.=První kvartil; 3rd Qu.=Třetí kvartil; Max.=Maximum; SD=směrodatná odchylka; N=počet analyzovaných účastníků. Pozitivní změna znamená vyšší skóre v hodnocení domény v porovnání s T1, a tedy vyšší míru kvality života v dané doméně.

V doméně 4 dotazníku WHO-QoL-BREF činilo průměrné skóre v čase T1 aktivní skupiny 64,31 (medián 65,63, SD=12,81), u shamové skupiny bylo 63,13 (medián 65,63, SD=11,13). Změny hodnot nedosahovaly při vzájemném srovnání statistické signifikance.



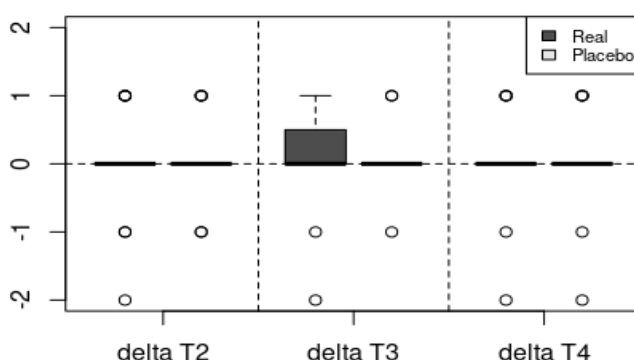
Graf 19 – Znárodnění průměrného posunu v hodnotách skóre WHO-QoL-BREF Domény 4 v jednotlivých časových bodech sledování v porovnání s T1 (Tx-T1). Real=aktivní skupina; Placebo=shamová skupina; Pozitivní změna znamená vyšší skóre v hodnocené doméně v porovnání s T1, a tedy vyšší míru kvality života v dané doméně.

Srovnání	Min.	1st Qu.	Medián	Průměr	3rd Qu.	Max.	SD	N
delta T2 Active	-25	-12.5	-3.1	-3.2842	6.2	12.5	10.389	19
delta T2 Sham	-6.3	0	0	2.965	4.675	18.7	6.2863	20
delta T3 Active	-25	-9.4	0	-2.6211	3.15	15.7	10.543	19
delta T3 Sham	-6.3	0	0	1.095	0	21.9	5.7662	20
delta T4 Active	-21.9	-6.25	0	0.3368	9.4	12.5	9.8797	19
delta T4 Sham	-12.5	0	0	2.04	0.8	31.2	8.369	20

Tabulka 21 – Vývoj změn domény 4 WHO-QoL-BREF v jednotlivých bodech sledování u obou skupin v porovnání s hodnotami v T1; Min.=Minimum; 1st Qu.=První kvartil; 3rd Qu.=Třetí kvartil; Max.=Maximum;

SD=směrodatná odchylka; N=počet analyzovaných účastníků. Pozitivní změna znamená vyšší skóre v hodnocené doméně v porovnání s T1, a tedy vyšší míru kvality života v dané doméně.

Vzhledem k negativním změnám v doméně 2 WHO-QOL-BREF byla dále provedena samostatná analýza položky č. 20 SDS („Těší mě tytéž věci co dříve“), a to stejnou metodikou jako analýza předchozích dat. Rozdíly mezi skupinami v průběhu hodnocení nedosáhly statistické signifikance.



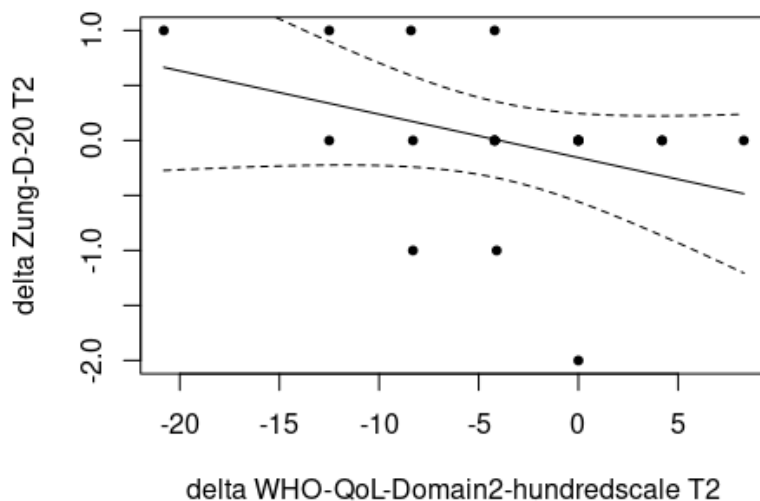
Graf 20 – Znázornění průměrného posunu v hodnotách skóre položky číslo 20 SDS v jednotlivých časových bodech sledování v porovnání s T1 (Tx–T1). Real=aktivní skupina; Placebo=shamová skupina; Negativní změna znamená nižší skóre hodnocené položky a odpovídá zmírnění obtíží.

Srovnání	Min.	1st Qu.	Medián	Průměr	3rd Qu.	Max.	SD	N
delta T2 Real	-2	0	0	0.0000	0.0	1	0.7454	19
delta T2 Placebo	-1	0	0	0.0500	0.0	1	0.5104	20
delta T3 Real	-2	0	0	0.1053	0.5	1	0.7375	19
delta T3 Placebo	-1	0	0	0.0500	0.0	1	0.3940	20
delta T4 Real	-2	0	0	0.0000	0.0	1	0.6667	19
delta T4 Placebo	-2	0	0	0.1000	0.0	2	0.7881	20

Tabulka 22 – Vývoj změn položky č. 20 SDS v jednotlivých bodech sledování u obou skupin v porovnání s hodnotami v T1; Min.=Minimum; 1st Qu.=První kvartil; 3rd Qu.=Třetí kvartil; Max.=Maximum; SD=směrodatná odchylka; N=počet analyzovaných účastníků. Negativní změna znamená nižší skóre hodnocené položky a odpovídá zmírnění obtíží.

Zároveň byl vypočítán Spearmanův korelační koeficient mezi WHO-QoL-BREF-Domain 2 a položkou č. 20 SDS. Koeficient byl hodnocen pro aktivní i shamovou skupinu, a to

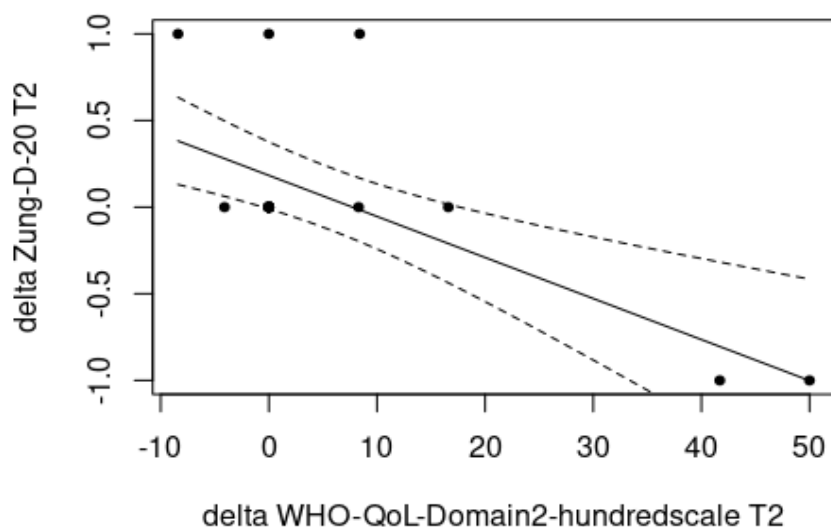
ve všech bodech hodnocení (delta T2, delta T3 i delta T4). V celkem šesti provedených analýzách nebyla nalezena statisticky signifikantní korelace mezi měřenými hodnotami.



Graf 21 – Spearmanův korelační koeficient mezi hodnotami delta položky č. 20 SDS v čase T2 a delta WHO-QoL-Doména 2 v čase T2 v aktivní skupině.

Srovnání	<i>p</i> -hodnota	upravená <i>p</i> -hodnota
delta Zung-D-20 T2 vs. delta WHO-QoL-Domain2-hundredscale T2	0.0756	0.2267
delta Zung-D-20 T3 vs. delta WHO-QoL-Domain2-hundredscale T3	0.2156	0.4312
delta Zung-D-20 T4 vs. delta WHO-QoL-Domain2-hundredscale T4	0.4872	0.4872

Tabulka 23 – Hodnoty *p* a *p* upraveného pro vícečetná srovnání pro signifikanci Spearmanova koeficientu mezi hodnotami delta položky č. 20 SDS a delta WHO-QoL-Doména 2 ve všech bodech sledování aktivní skupiny.



Graf 22 – Spearmanův korelační koeficient mezi hodnotami delta položky č. 20 SDS v čase T2 a delta WHO-QoL-Domény 2 v čase T2 v shamové skupině.

Srovnání	<i>p</i> - hodnota	upravená <i>p</i> -hodnota
delta Zung-D-20 T2 vs. delta WHO-QoL-Domain2-hundredscales T2	0.0464	0.1392
delta Zung-D-20 T3 vs. delta WHO-QoL-Domain2-hundredscales T3	0.2245	0.2245
delta Zung-D-20 T4 vs. delta WHO-QoL-Domain2-hundredscales T4	0.0699	0.1399

Tabulka 24 – Hodnoty *p* a *p* upraveného pro vícečetná srovnání pro signifikanci Spearmanova koeficientu mezi hodnotami delta položky č. 20 SDS a delta WHO-QoL-Domény 2 ve všech bodech sledování v shamové skupině.

JBI a nežádoucí účinky

James Blinding Index studie činil 0,8077 (95 % CI 0,6931–0,9223). Účastníci tedy svůj typ stimulace posuzovali spíše nesprávně, a lze tedy usuzovat, že zaslepení studie bylo dostatečné.

Nežádoucí účinky stimulace byly hlášeny ve 13 případech – u 7 (35 %) účastníků v shamové skupině a 6 (31,58 %) účastníků v aktivní skupině. Při korelaci s celkovým počtem provedených stimulací (236) je procentuálně vyjádřený výskyt nežádoucích účinků 5,8 % shamových a 5,3 % aktivních stimulací. Nežádoucí účinky byly hodnoceny po každé stimulaci.

Kormě svědění, pálivých pocitů, únavy, mravenčení či bolesti hlavy došlo u jednoho z účastníků k prohloubení intenzity tinitu, pro kterou se rozhodl odstoupit ze studie a jeho data nebyla do hodnocení zařazena.

Nežádoucí účinek	Sham (n)	Sham (%)	Sham (%) během všech aplikací	Aktivní (n)	Aktivní (%)	Aktivní (%) během všech aplikací
Svědění	2.00	10.00	1.67	2.00	10.53	1.75
Pocity pálení	1.00	5.00	0.83	1.00	5.26	0.88
Únava	2.00	10.00	1.67	1.00	5.26	0.88
Mravenčení	1.00	5.00	0.83	1.00	5.26	0.88
Bolest hlavy	1.00	5.00	0.83	1.00	5.26	0.88
Celkem	7.00	35.00	5.83	6.00	31.58	5.26

Tabulka 25 – Nežádoucí účinky zaznamenané v průběhu studie. Každé hlášení nežádoucího účinku bylo považováno za vlastní případ. Účastník referující exacerbaci tinitu není v této tabulce zahrnut.

Obecné shrnutí

Shrnutí vstupních hodnot dotazníků (T1) u jednotlivých větví studie spolu s jejich porovnáním mezi skupinami je uvedeno v tabulce 26.

	PRŮMĚR	MEDIÁN	SD	PRŮMĚR	MEDIÁN	SD	U statistika	P-hodnota
Dotazník/subdoména	Aktivní skupina v T1			Shamová skupina v T1			Srovnání skupin v T1	
TFI Total	53.890	58.400	23.290	45.520	41.200	18.910	144.500	0.206
TFI-Intrusive	69.470	80.000	26.630	60.500	56.670	18.930	142.000	0.181
TFI-Sense of Control	57.540	56.670	23.830	49.330	51.670	14.730	163.500	0.464
TFI-Cognitive	51.580	60.000	26.420	38.830	33.330	21.830	130.500	0.096
TFI-Sleep	51.490	50.000	28.870	46.330	36.670	30.610	174.000	0.662
TFI-Auditory	44.390	40.000	31.370	32.170	30.000	25.550	151.000	0.278
TFI-Relaxation	56.670	50.000	26.670	50.670	48.330	27.090	161.500	0.431
TFI-Quality of Life	46.320	45.000	27.620	37.500	35.000	22.970	154.000	0.318
TFI-Emotional	56.320	56.670	29.560	51.500	43.330	25.830	165.000	0.491
ITHQ-Total	52.850	64.440	22.970	54.620	55.740	15.190	200.500	0.780
ITHQ-Factor 1	58.960	66.670	26.050	61.220	63.330	16.330	186.000	0.922
ITHQ-Factor 2	41.590	37.500	28.060	44.000	43.130	23.520	209.500	0.593
ITHQ-Factor 3	52.500	52.750	18.090	51.130	50.000	14.990	179.500	0.778
Beck Anxiety Inventory	9.840	7.000	8.430	13.500	12.500	9.570	238.500	0.176
SDS index	53.890	55.000	12.080	49.550	44.000	15.620	151.500	0.285
WHOQoL-Domain1	57.710	57.140	20.390	52.040	55.360	14.670	155.500	0.338
WHOQoL-Domain2	61.840	62.500	16.150	52.080	42.170	16.860	131.000	0.099
WHOQoL-Domain3	62.720	66.670	18.290	50.830	50.000	17.500	124.000	0.063
WHOQoL-Domain4	64.310	65.630	12.810	63.130	65.630	11.130	176.000	0.703

Tabulka 26 – Srovnání skóre hodnotících nástrojů v čase T1 včetně mediánů a SD u obou větví studie a jejich statistické srovnání. TFI – Tinnitus Functional Index; ITHQ – Iowa Tinnitus Handicap Questionnaire, BAI

– Beckův inventář úzkosti; SDS – Zungova sebeposuzovací stupnice deprese; WHOQOL – World Health Organisation – Dotazník kvality života, zkrácená verze

Statistická významnost našich zjištění během jednotlivých evaluačních kroků u všech dotazníků i jejich subdomén je uvedena v tabulce 27.

Dotazník/subdoména	T2 hodnota	p-	Upravená p	U statistika	T3 hodnota	p-	Upravená p	U statistika	T4 hodnota	p-	Upravená p	U statistika
TFI Total	0.298		1.000	152.5	0.025		0.127	110.0	0.063		0.444	123.5
TFI-Intrusive	0.744		1.000	178.0	0.006		0.051	93.5	0.080		0.482	128.0
TFI-Sense of Control	0.270		1.000	150.5	0.276		0.735	151.0	0.283		1.000	152.0
TFI-Cognitive	0.348		1.000	156.5	0.145		0.580	138.0	0.476		1.000	164.5
TFI-Sleep	0.592		1.000	209.0	0.989		0.989	189.0	0.348		1.000	157.5
TFI-Auditory	0.311		1.000	154.0	0.004		0.035	87.5	0.005		0.049	92.0
TFI-Relaxation	0.298		1.000	153.0	0.009		0.057	97.0	0.021		0.172	109.0
TFI-Quality of Life	0.516		1.000	166.5	0.008		0.057	96.0	0.100		0.500	131.5
TFI-Emotional	0.886		1.000	184.5	0.245		0.735	148.5	0.490		1.000	165.5
ITHQ-Total	0.292		1.000	152.0	0.035		0.106	115.0	0.064		0.255	123.5
ITHQ Factor 1	0.481		1.000	154.5	0.122		0.244	134.5	0.066		0.255	124.0
ITHQ Factor 2	0.832		1.000	182.0	0.026		0.104	110.5	0.071		0.255	125.5
ITHQ Factor 3	0.646		1.000	206.5	0.240		0.244	148.5	0.897		0.897	195.0
BAI	0.035		0.104	265.0	0.453		0.453	217.0	0.442		0.442	217.5
SDS index	0.955		0.955	192.5	0.323		0.323	154.5	0.607		0.607	208.5
SDS položka č. 20	0.955		1.000	190.0	0.323		0.645	209.5	0.607		1.000	180.5
WHOQoL-BREF-Domain1	0.140		0.270	138.5	1.000		1.000	189.5	0.285		0.569	152.0
WHOQoL-BREF-Domain2	0.006		0.023	96.0	0.090		0.361	133.5	0.050		0.198	124.5
WHOQoL-BREF-Domain3	0.090		0.270	133.5	0.304		0.908	155.5	0.058		0.198	127.5
WHOQoL-BREF-Domain4	0.113		0.270	134.0	0.303		0.908	155.0	0.989		0.989	189.0

Tabulka 27 – Statistická významnost naměřených výstupů v jednotlivých bodech hodnocení dle dotazníků měřených jako rozdíl ve vztahu k hodnotě v čase T1 a následně v porovnání aktivní a shamové skupiny. P hodnoty spočítány pomocí neparametrického Mann-Whitney U-testu a dále upraveny Holmovou metodou pro mnohačetná srovnání. P hodnoty nižší než 5 % byly považovány za statisticky signifikantní. Upravené hodnoty p považované za statisticky signifikantní jsou v tabulce zvýrazněny. TFI – Tinnitus Functional Index; ITHQ – Iowa Tinnitus Handicap Questionnaire, BAI – Beckův inventář úzkosti; SDS – Zungova sebeposuzovací stupnice deprese; WHOQOL-BREF – World Health Organisation – Dotazník kvality života, zkrácená verze

Post-hoc power analýza zjištěných výsledků je uvedena v tabulce 28.

Dotazník/subdoména	T2 power	ph	T3 power	ph	T4 power	ph
--------------------	-------------	----	-------------	----	-------------	----

TFI Total	0.075	0.749	0.434
TFI-Intrusive	0.118	0.615	0.408
TFI-Sense of Control	0.267	0.365	0.234
TFI-Cognitive	0.074	0.447	0.319
TFI-Sleep	0.058	0.088	0.123
TFI-Auditory	0.074	0.809	0.714
TFI-Relaxation	0.048	0.624	0.386
TFI-Quality of Life	0.042	0.741	0.140
TFI-Emotional	0.045	0.329	0.128
ITHQ-Total	0.202	0.092	0.137
ITHQ Factor 1	0.187	0.118	0.153
ITHQ Factor 2	0.258	0.289	0.163
ITHQ Factor 3	0.077	0.125	0.112
BAI	0.333	0.142	0.150
SDS index	0.122	0.045	0.139
WHOQoL-BREF-Domain1	0.509	0.076	0.212
WHOQoL-BREF-Domain2	0.678	0.468	0.523
WHOQoL-BREF-Domain3	0.507	0.324	0.574
WHOQoL-BREF-Domain4	0.563	0.250	0.077

Tabulka 28 – Post-hoc power analýza výsledků na podkladě Monte Carlo simulací s 10 000 repeticemi. TFI – Tinnitus Functional Index; ITHQ – Iowa Tinnitus Handicap Questionnaire, BAI – Beckův inventář úzkosti; SDS – Zungova sebeposuzovací stupnice deprese; WHOQOL-BREF – World Health Organisation – Dotazník kvality života, zkrácená verze; *ph power* – posthoc statistická síla

Cronbachovo alfa, tedy vyjádření spolehlivosti vnitřní konzistence užitých hodnotících nástrojů v jednotlivých krocích klinického hodnocení je vypočítáno v tabulce 29. Hodnoty nad 0,9 se považují za známku velmi konzistentního hodnotícího nástroje.

	T1	T2	T3	T4
TFI	0.9707	0.9642	0.9702	0.9725
ITHQ	0.9285	0.9369	0.9257	0.9441
BAI	0.9013	0.904	0.9274	0.9154
SDS	0.9046	0.9083	0.9157	0.9135
WHO-QoL	0.9157	0.936	0.9327	0.9419

Tabulka 29 – Spolehlivost vnitřní konzistence užitých dotazníků vyjádřená jako Cronbachovo alfa. ITHQ – Iowa Tinnitus Handicap Questionnaire, BAI – Beckův inventář úzkosti; SDS – Zungova sebeposuzovací stupnice deprese; WHOQOL-BREF – World Health Organisation – Dotazník kvality života, zkrácená verze; *ph power* – post-hoc statistická síla

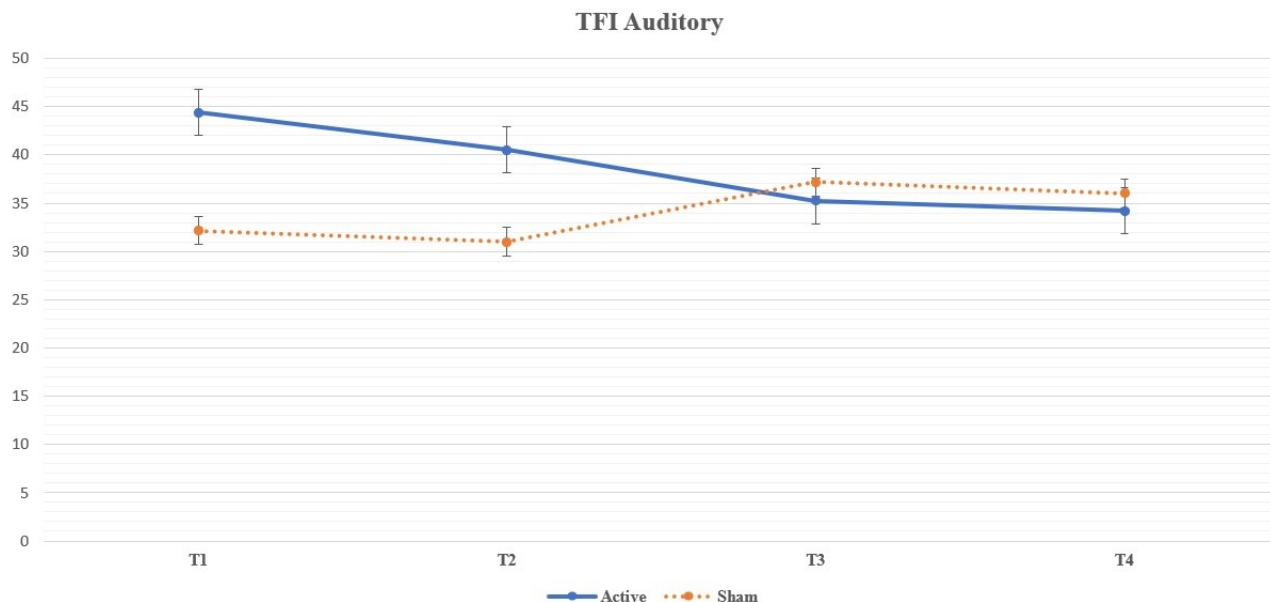
d) Diskuse

Toto klinické hodnocení si kladlo za cíl poskytnout údaje o rozsahu a trvání účinku bifrontální DLPFC tDCS (20 minut, 1,5 mA, šest aplikací, anoda nad pravým DLPFC) s rozestupy mezi aplikacemi 48–72 hodin v prospektivním, randomizovaném, dvojité zaslepeném, placebem kontrolovaném designu. Hodnoceny byly symptomy tinitu, ale také depresivní a úzkostná symptomatika spolu s hodnocením obecné kvality života.

Stimulační protokol vycházel především z poznatků práce kolektivu Shekhawat a Vanneste z roku 2018, která byla popisována v předchozích kapitolách. Námi použitý stimulační protokol se od toho jejich lišil užitím kratších časových odstupů mezi aplikacemi (48–72 hodin oproti 72–96 hodin), a také menší plochy použitých elektrod (25 cm² oproti 35cm²), což byly změny vycházející z našich technických možností.

Důležitým poznatkem jejich práce bylo rozložení stimulací do delšího časového úseku s cílem postupné indukce změn neuroplasticity, a tedy navození účinku (Shekhawat G.S. a Vanneste S., 2018). Hyvärinen a kolegové provedli studii (LTA či DLPFC stimulaci po 10 následujících dní) s odstupem kratším či rovným 24 hodinám a nedosáhli efektu (Hyvärinen P. et al., 2016). To samé lze konstatovat o dalších dvou studiích, které nezaznamenaly účinek metody (Shekhawat G.S. et al., 2013) (Cavalcanti K. et al., 2015). Naopak studie využívající delších odstupů mezi stimulacemi přicházejí s výrazným efektem (Faber M. et al., 2012) (Frank E. et al., 2012) (Garin P. et al., 2011). Tento poznatek jsme potvrdili i v naší práci.

Hlavním nálezem klinického hodnocení, který dosud nebyl doložen v předchozích pracích, byl zjištěný statisticky signifikantní vývoj hodnot TFI Auditory, kdy došlo k významné redukci skóre v časech T3 a T4 v aktivní skupině v porovnání se skupinou shamovou. Auditivní doména TFI hodnotí sluchové obtíže způsobené tinitem, jejich změny a trvání v rámci placebem kontrolovaného výzkumu. Tyto změny jsou znázorněny v grafu 23.



Graf 23 – Srovnání vývoje průměrného skóre v subdoméně TFI Auditory během celého sledování. V čase T3 a T4 dosahuje rozdíl mezi aktivní a shamovou skupinou statistické signifikance.; Modrá plná linka=aktivní skupina; Oranžová přerušovaná linka=shamová skupina; Nižší hodnota na ose y značí nižší závažnost onemocnění.

Při hodnocení dlouhodobějšího sledování byl zaznamenán zajímavý, a i v literatuře čím dál více popisovaný trend, kterým je tzv. opožděný nástup účinku (*delayed effect*). Opožděný nástup účinku je koncept, jehož relevance se ve spojitosti s neuroplastickými změnami dostává čím dál více do popředí zájmu výzkumu. V současnosti je jeho význam posuzován zejména v terapii depresivního poruchy (Li M.S. et al., 2019). V našem hodnocení byly první rozdíly v auditivní doméně tinitu zaznamenány až v čase T3 (6 týdnů po ukončení stimulace) a jejich trvání bylo zachyceno i ve sledování T4 (6 měsíců po stimulaci), zatímco účinek v čase T2 nedosáhl statistické signifikance v porovnání s placebem.

Nabízejí se dvě hypotézy k vysvětlení opožděného efektu stimulace. První z nich se opírá o výše zmíněnou práci (Shekhawat G.S. a Vanneste S., 2017), kde bylo dosaženo okamžitého efektu v rámci použitého protokolu ihned po ukončení stimulace. Oproti této práci jsme použili mírně zkrácenou dobu mezi stimulacemi a 6 stimulací jsme aplikovali ve dvou týdnech místo tří. Vzhledem k předpokládané pozvolné indukci neuroplasticity, která byla zdokumentována v předchozích pracích (Mohammadi A., 2016), je možné se domnívat, že významná část klinického efektu nastupuje právě v průběhu třetího týdne od počátku stimulace. Druhá hypotéza se naopak opírá o limitace předchozí studie, která postrádala shamovou

skupinu, a její okamžitý průkaz efektu mohl být spojen právě s iniciálním placebo efektem. Zjištění opožděného nástupu účinku je mezi pracemi na toto téma zjištěním zcela novým.

Podobný účinek byl nalezen při léčbě rTMS (Anders M., et al., 2009), kde bylo efektu stimulace rTMS dosaženo i v řádu týdnů po ukončení samotné stimulace, a velmi pravděpodobně se také opíral o indukované neuroplastické změny. Naše práce je v tomto ohledu první, která zaznamenala opožděný efekt v terapii tinitu metodou tDCS.

Zatímco Shakhawat a kolektiv použili desetibodovou škálu ke zhodnocení hlasitosti a Faber a kolektiv použili vlastní dotazník založený na vizuální analogové škále (VAS), náš výzkum byl založen na hodnocení změn zachycených autoevaluačním dotazníkem TFI, který byl primárním hodnotícím nástrojem. Vzhledem k vícedoménovému zaměření TFI bylo možné dosáhnout preciznějšího zhodnocení závažnosti tinitu a jeho dopadů.

Shakhawat i Fabri ve svých pracích použili metody, které odpovídají spíše charakterem TFI Intrusive subdoméně, která vykazovala v této práci výrazný klesající trend na samotné hranici statistické signifikance v čase T3 ($p=0,0063$, ale upravené $p=0,0508$). Tento výsledek mohl být způsoben relativně malou skupinou účastníků v této práci nebo omezeními prací předchozích.

Obdobný komentář se týká i subdomén TFI Relaxation v časech T3 a T4, TFI Quality of life v čase T3 i celkovému skóre TFI v čase T4. Statistická signifikance některých hodnot mohla být významnější ve více subdoménách, ale zvolili jsme „přísnější“ statistické zhodnocení s ohledem na ostatní hodnoty v jednotlivých dotaznících s úpravou Holmovou metodou pro vícečetná srovnání. Hodnoty nižší než požadovaná hranice 5 % jsou proto ze statistického pohledu o to průkaznější.

Výsledky potvrzují předchozí práce, které naznačovaly účinek tDCS pouze v některých doménách tinitu. Zajímavé je také porovnání TFI a ITHQ. TFI hodnotí 8 subdomén tinitu, zatímco ITHQ hodnotí pouze subdomény 3. Zatímco subdoména ITHQ Factor 2 zahrnující tinitus samotný a sluch v čase T3 vykazovala iniciálně statistickou signifikanci, následná úprava Holmovou metodou hodnotu p zvýšila nad 5 %. Porovnáme-li proto tedy TFI Auditory a ITHQ Factor 2, dojdeme k tomu, že subdomény TFI jsou preciznější a soustředí se na užší výseč obtíží. Právě tento jev je důvodem vzrůstající oblíbenosti TFI jako precizního nástroje k posuzování závažnosti tinitu.

Naše výsledky ukazují mírně vyšší celkové skóre v BAI shamové skupiny v čase T1 (13,5 oproti 9,84). Statisticky signifikantní vliv stimulace na míru úzkostné symptomatiky během studie nebyl zaznamenán. Faber a kolektiv poukázali na možnost modulace úzkostného prožívání u pacientů trpících tinitem při využití obdobného protokolu (hodnoceno stupnicí Hospital Anxiety Depression Scale), jejich výsledky ale nedosáhly statistické významnosti v porovnání se shamovou skupinou.

Vzorek této studie se primárně nesoustředil na pacienty trpící depresivní poruchou, přestože je to významná komorbidita, která byla popsána v předcházejících kapitolách. V předchozích kapitolách byl také popsán vztah potlačení tinitu, a s tím související redukce doprovodné depresivní symptomatiky. Naše výsledky nepotvrzují, že navozená částečná úleva je doprovázena potlačením depresivní symptomatiky.

Psychologická doména WHOQOL-BREF (doména 2) zahrnuje pozitivní pocity, myšlení, sebevědomí, tělesné povědomí, negativní pocity a spiritualitu. Statisticky signifikantní negativní rozdíl v této doméně je nejasný. Zaznamenané nežádoucí účinky mezi skupinami jsou do značné míry shodné. Může se jednat o negativní pocit nepohodlí, jenž ale nedosáhl takové intenzity, kterou by účastníci považovali za nežádoucí účinek. Po objevení této změny bylo provedeno statistické srovnání s otázkou č. 20 SDS („*Těší mě tytéž věci co dříve*“), které nevykazovalo statisticky signifikantní změnu během sledování, stejně tak ve skóre TFI Quality of life jsme nezaznamenali statisticky signifikantní změny. Spearmanův korelační koeficient neprokázal statisticky významnou korelaci mezi položkou č. 20 SDS a WHO-QoL-BREF-doménou 2 v žádném z časových bodů, a to ani v jedné ze skupin. Spíše, než snížení kvality života v aktivní skupině se jednalo při bližším pohledu o její zvýšení ve skupině shamové. Statistická signifikance tohoto jevu nepřetrvala v hodnocení T3 ani T4, jednalo se tedy o jev vysoce přechodný a v literatuře zatím nepopsaný.

Zhodnocení zaslepení výzkumu prokázalo dostatečnou úroveň zaslepení nad požadovaným prahem stanoveným v nástroji JBI (0.5). Znamená to tedy, že účastníci zpravidla nebyli schopni určit správně typ podstupované stimulace a studie je proto zaslepená dostatečně.

Nežádoucí účinky a jejich výskyt jsou konzistentní s literárními zdroji popisovanými v předchozích kapitolách. Jeden z účastníků byl vyřazen ze studie na vlastní žádost pro subjektivní exacerbaci tinitu. Exacerbace onemocnění je popisována v některých případech terapie tinitu metodou tDCS a její etiologie je připisována změnám neuroplasticity během

stimulace. Tento fenomén byl objeven ve studiích zkoumajících stimulaci LTA, nikoliv DLPFC (Moossavi A. a Najafi S., 2021). Bohužel nebylo možné tento fenomén blíže prostudovat, neboť účastník požádal o vyřazení ze studie.

e) Závěr

Podařilo se nám prokázat statisticky signifikantní účinnost v redukci sluchových obtíží spojených s tinitem při užití bifrontální DLPFC tDCS u aktivní skupiny v porovnání se shamovou skupinou. Tyto změny měly opožděný nástup účinku a byly dlouhodobé (až 6 měsíců). Průkaz těchto změn, jejich rozsahu a trvání je první prací svého druhu ve výzkumu terapie tinitu metodou tDCS.

Dále jsme prokázali pozitivní trendy v několika doménách zasažených tinitem, ty ale iniciální statistickou signifikanci ztratily úpravou hodnoty p vzhledem k přísnější statistické metodologii zvolené v našem hodnocení. Jednalo se o dotěrnost, narušení odpočinku, kvalitu života vztaženou k tinitu a celkové skóre závažnosti onemocnění.

Zároveň byl zaznamenán krátkodobý, izolovaný, negativní efekt na psychologickou doménu kvality života ihned po ukončení stimulace, nicméně ani srovnání s dalšími indikátory kvality života tento trend nepotvrdily.

Práce vyplňuje kritickou mezeru v předcházejících výzkumech, upřesňuje efekt terapie a poskytuje data o jeho trvání. Potvrzuje předchozí zjištění o vhodnosti delších odstupů mezi jednotlivými aplikacemi tDCS k zajištění dostatečného prostoru k navození změn neuroplasticity. V neposlední řadě potvrzuje předchozí data o vysoké bezpečnosti a snášenlivosti metody. Studie splnila své cíle a potvrdila dvě ze tří hypotéz.

Hlavním omezením je počet účastníků, který se podařilo zejména v době pandemie COVID-19 přesvědčit ke stimulační léčbě, přestože byl počet stanovený úvodní power analýzou překročen.

Výsledky této práce však přinášejí další otázky a výzvy do budoucna. Kromě verifikace výsledků na větším vzorku populace bude přínosné dále sledovat efekt terapie na kvalitu života. Je osobním přáním autora práce, aby se s vyšším počtem účastníků potvrdily i trendy, které ztratily statistickou signifikanci. Účinnost protokolu nebyla porovnáována s ohledem na velikost elektrod, a proto jejich srovnání je námětem k dalšímu výzkumu. V neposlední řadě, ve světle důležitosti navozených změn neuroplasticity a dalších parametrů vlivem tDCS, bude úkolem

dalších desetiletí identifikace prediktorů responze. V rozvoji tDCS je také výzvou navržení protokolu a mechanismů „domácí“ stimulace, která je do budoucna dynamicky se rozvíjející oblastí a která je také jedním ze směrů, kam se další snahy i na poli terapie tinitu budou upírat.

5. Shrnutí

Úvod: Tinitus je vtíravé a chronické onemocnění postihující značnou část populace. Snižuje kvalitu života zasažených jedinců a jejich socioekonomické fungování. Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS) je neinvazivní neuromodulační metoda využívající slabých elektrických proudů k vyvolání krátkodobých a dlouhodobých změn centrálního nervového systému. Předchozích několik prací prokázalo jeho účinek na tinitus. Naším cílem bylo rozšířit současné poznání a poskytnout data o rozsahu účinku a jeho retenci.

Metody: V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii podstoupilo 39 pacientů (aktivní n=19, sham n=20) bifrontální stimulaci dorzolaterálního prefrontálního kortexu (DLPFC) metodou tDCS (anoda nad pravým DLPFC, katoda nad levým DLPFC, proud 1,5 mA, 20 minut, 6 stimulací během 2 týdnů). Dotazníky Tinnitus Functional Index (TFI), Iowa Tinnitus Handicap Questionnaire (ITHQ), Beckův inventář úzkosti (BAI), Zungova sebehodnotící stupnice deprese (SDS) a Dotazník kvality života WHO (WHOQoL-BREF) byly užity ve 4 evaluačních krocích včetně zhodnocení po 6 týdnech a 6 měsících.

Výsledky: Byl dosažen statisticky signifikantní, opožděný, dlouhodobý účinek na sluchové obtíže spojené s tinitem, který byl pozorovatelný i po 6 měsících v porovnání s placebem. Byl také zaznamenán krátkodobý, negativní účinek na doménu 2 WHOQoL-BREF. Ne všechny subdomény TFI a ITHQ dosáhly statistické významnosti během analýzy dat, přestože byly odhaleny specifické trendy.

Závěr: Studie prokázala částečný, pozitivní, dlouhodobý účinek terapie tDCS na tinitus a přechodnou, krátkodobou, negativní změnu na psychologickou doménu kvality života. Poznatky z předchozích prací byly rozšířeny o data popisující rozsah a délku efektu anodální tDCS pravého DLPFC. Velikost našeho vzorku (n=39) byla omezená, což mohlo vést k nižší statistické síle některých výsledků.

6. Summary

Introduction: Tinnitus is an intrusive and chronic illness affecting a significant portion of the population, decreasing affected individuals' quality of life and socioeconomic functioning. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) is a non-invasive neuromodulatory method utilizing weak electrical currents to elicit short and long-term central nervous system changes. Several studies have proven its effect on tinnitus. We aimed to broaden the knowledge and provide data on the effect and its retention.

Methods: In the randomized, double-blinded, sham-controlled trial, 39 patients (active n=19, sham n=20) underwent bilateral dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) tDCS (anode over right DLPFC, cathode over left DLPFC, current of 1.5 mA, 20 minutes, 6 sessions in 2 weeks). Tinnitus Functional Index (TFI), Iowa Tinnitus Handicap Questionnaire (ITHQ), Beck Anxiety Inventory (BAI), Zung Self-Rating Depression Scale (SDS), and WHO-Quality of Life-BREF were employed in 4 evaluation points, including the follow-ups of 6 weeks and six months.

Results: We reached a delayed, significant long-term improvement ($p<0.05$) in auditory difficulties associated with tinnitus and noticed it even after six months compared to placebo. We also reached a short-term negative effect in Domain 2 WHO-Quality of Life-BREF ($p<0.05$). Not all subdomains of TFI and ITHQ reached statistical significance during the data analysis, even though specific positive trends were noticed.

Conclusion: We proved partial, positive, long-term effects of tDCS on tinnitus and short-term, negative, transient effect on a specific aspect of the general quality of life. We expanded upon the results of previous trials and provided data concerning the longevity and the precise effect of multiple sessions bifrontal (anodal right) DLPFC tDCS. Our sample size (n=39) was limited, which might have contributed to the lower statistical power of some analyzed items.

7. Publikovaná literatura – impaktovaná

1. **Mares T**, Albrecht J, Buday J, Podgorna G, Le TH, Magyarova E, Poshor K, Halik J, Buna J, Capek V, Kostylkova L, Klasova J, Fabian V, Anders M. Long-term effect of transcranial direct current stimulation in the treatment of chronic tinnitus: a randomized, placebo-controlled trial. *Front Psychiatry*. 2022;13. **IF= 4.863(2022)**
2. **Mares T**, Albrecht J, Buday J, Ceresnakova S, Raboch J, Anders M; Practical use and indications of transcranial direct current stimulation; *Cesk Slov Neurol N* 2019; 82/115(1):1– 11 **IF=0.508 (2017)**
3. **Mares T**, Ceresnakova S, Albrecht J, Buday J, Klasova J, Horackova K, Raboch J, Papezova H, Anders M. The Onset of Diabetes During Transcranial Direct Current Stimulation Treatment of Anorexia Nervosa—A Case Report. *Frontiers in Psychiatry*. 2020 Feb 13;11:40. **IF=3.532 (2020)**
4. Baumann S, **Mareš T**, Albrecht J, Anders M, Vochosková K, Hill M, Bulant J, Yamamotová A, Štastný O, Novák T, Holanová P. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation Treatment for Anorexia Nervosa. *Frontiers in psychiatry*. 2021;12. **IF=3.587 (2021)**
5. Buday J, Neumann M, Heidingerová J, Michalec J, Podgorná G, **Mareš T**, Pol M, Mahrík J, Vranková S, Kališová L, Anders M. Depiction of mental illness and psychiatry in popular video games over the last 20 years. *Frontiers in Psychiatry*. 2022;13. **IF= 4.863 (2022)**
6. Fricova J, Janatova M, Albrecht J, **Mares T**, Rokyta R, Masopust V, Anders M. A Prospective Single-Center Study of the Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation at 2-Week Follow-Up in 17 Patients with Chronic Orofacial Pain Diagnosed by Infrared Thermography. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2021;27:e933017-1. **IF=3,16 (2021)**
7. Buday J, Albrecht J, Podgorná G, **Mareš T**, Le TH, Čapek V, Mahrík J, Pol M, Raboch J, Anders M. Seizure threshold manipulation in electroconvulsive therapy via repetitive transcranial magnetic stimulation. A novel way of augmentation?. *Brain stimulation*. 2020 Nov 1;13(6):1631-8. **IF=6,910 (2018-19)**

8. Albrecht J, Buday J, **Mareš T**, Kališová L, Raboch J, Anders M. Lowering the seizure threshold in electroconvulsive therapy using transcranial magnetic stimulation: A case report. *Brain Stimulation*. 2019 May 1;12(3):781-4. **IF=6,910 (2018-19)**
9. Podgorna G, Albrecht J, Buday J, **Mares T**, Le TH, Kalisova L, Anders M. Post-Injection Delirium/Sedation Syndrome: A Case Report and 2-Year Follow-Up. *Am J Case Rep*, 2022; 23: e937579 **IF=0.736 (2022)**
10. Buday J, Albrecht J, **Mareš T**, Podgorná G, Žukov I, Kališová L, Raboch J, Anders M. A case report of pulmonary embolism during electroconvulsive therapy and its further application after somatic stabilization. *Brain Stimulation*. 2020 Jan 1;13(1):250-2. **IF=6,910 (2018-19)**
11. Buday J, Albrecht J, **Mareš T**, Podgorna G, Horáčková K, Kališová L, Raboch J, Anders M. Brain tumors and electroconvulsive therapy: a literature overview of the last 80 years. *Frontiers in Neurology*. 2020 Jul 31;11:723. **IF=4.003 (2021-2022)**
12. Buday J, Albrecht J, **Mareš T**, Fabián V, Raboch J, Anders M. Unusual set of adverse effects during right-unilateral ultrabrief electroconvulsive therapy led to the discovery of a brain tumor: a case report. *The Journal of ECT*. 2020 Mar 1;36(1):69-71. **IF=2,2 (2019)**
13. Buday J, Albrecht A, **Mares T**, Raboch J, Anders M; Transient aphasia after right-unilateral ultrabrief electroconvulsive therapy: A case report; *Brain Stimul*. 2018; 11(5):1203-1204 **IF=6,910 (2018-19)**

8. Zdroje

1. Abtahi H, Okhovvat A, Heidari S, Gharagazarloo A, Mirdamadi M, Nilforoush MH, Ghazavi H. Effect of transcranial direct current stimulation on short-term and long-term treatment of chronic tinnitus. *American Journal of Otolaryngology*. 2018 Mar 1;39(2):94-6.
2. Albrecht J, Šmotek M, Anders M. Soudobé možnosti využití transkraniální stimulace stejnosměrným proudem v léčbě duševních poruch. *Čes a slov Psychiatr* 2014; 110(2): 88–95
3. Althaus, J. (1873). *A treatise on medical electricity, theoretical and practical: and its uses in the treatment of paralysis, neuralgia and other diseases*. Longmans, Green.
4. Anders, M., Dvorakova J, Rathova L, Havrankova P, Pelcova P, Vaneckova M, Jech R, Holcat M, Seidl Z, Raboch J. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory chronic tinnitus; a randomized placebo controlled study. *Neuroendocrinology Letters*. 2010 Jan 1;31(2):238-49.
5. Anderson JR, Crawford J. *Cognitive psychology and its implications*. San Francisco: wh freeman; 1980 Jul.
6. Antal A, Kincses TZ, Nitsche MA, Bartfai O, Paulus W. Excitability changes induced in the human primary visual cortex by transcranial direct current stimulation: direct electrophysiological evidence. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:702–7.
7. Ashton H, Reid K, Marsh R, Johnson I, Alter K, Griffiths T. High frequency localised “hot spots” in temporal lobes of patients with intractable tinnitus: a quantitative electroencephalographic (QEEG) study. *Neuroscience letters*. 2007 Oct 9;426(1):23-8.
8. Aslaksen PM, Vasylenko O, Fagerlund AJ. The effect of transcranial direct current stimulation on experimentally induced heat pain. *Experimental brain research*. 2014 Jun;232(6):1865-73.
9. Asmundson GJ, Norton PJ, Norton GR. Beyond pain: the role of fear and avoidance in chronicity. *Clinical psychology review*. 1999 Jan 1;19(1):97-119.
10. Attal N, Ayache SS, De Andrade DC, Mhalla A, Baudic S, Jazat F, Ahdab R, Neves DO, Sorel M, Lefaucheur JP, Bouhassira D. Repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct-current stimulation in neuropathic pain due to

- radiculopathy: a randomized sham-controlled comparative study. *Pain*. 2016 Jun 1;157(6):1224-31.
11. Axelsson A, Ringdahl A. Tinnitus—a study of its prevalence and characteristics. *British journal of audiology*. 1989 Jan 1;23(1):53-62.
 12. Baguley D, McFerran D, Hall D. Tinnitus. *The Lancet*. 2013 Nov 9;382(9904):1600-7.
 13. Baguley DM, Moffat DA, Hardy DG. What is the effect of translabyrinthine acoustic schwannoma removal upon tinnitus?. *The Journal of Laryngology & Otology*. 1992 Apr;106(4):329-31.
 14. Baldo P, Doree C, Molin P, McFerran D, Cecco S. Antidepressants for patients with tinnitus. *Cochrane database of systematic reviews*. 2012(9).
 15. Baran GR, Kiani MF, Samuel SP. Science, Pseudoscience, and Not Science: How Do They Differ?. In *Healthcare and biomedical technology in the 21st century 2014* (pp. 19-57). Springer, New York, NY.
 16. Batsikadze G, Moliadze V, Paulus W, Kuo MF, Nitsche M. Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *The Journal of physiology*. 2013 Apr 1;591(7):1987-2000.
 17. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer R. Beck anxiety inventory. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1993.
 18. Berliner KI, Shelton C, Hitselberger WE, Luxford WM. Acoustic tumors: effect of surgical removal on tinnitus. *Otology & Neurotology*. 1992 Jan 1;13(1):13-7.
 19. Bhatt JM, Bhattacharyya N, Lin HW. Relationships between tinnitus and the prevalence of anxiety and depression. *The Laryngoscope*. 2017 Feb;127(2):466-9.
 20. Bindman LJ, Lippold OC, Redfearn J. The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *The Journal of physiology*. 1964 Aug;172(3):369.
 21. Björne A. Assessment of temporomandibular and cervical spine disorders in tinnitus patients. *Progress in brain research*. 2007 Jan 1;166:215-9.
 22. Blaesing L, Kroener-Herwig B. Self-reported and behavioral sound avoidance in tinnitus and hyperacusis subjects, and association with anxiety ratings. *International journal of audiology*. 2012 Aug 1;51(8):611-7.

23. Brozoski TJ, Caspary DM, Bauer CA, Richardson BD. The effect of supplemental dietary taurine on tinnitus and auditory discrimination in an animal model. *Hearing research*. 2010 Dec 1;270(1-2):71-80.
24. Brunelin J, Mondino M, Haesebaert F, Saoud M, Suaud-Chagny MF, Poulet E. Efficacy and safety of bifocal tDCS as an interventional treatment for refractory schizophrenia.
25. Cacace AT, Hu J, Romero S, Xuan Y, Burkard RF, Tyler RS. Glutamate is down-regulated and tinnitus loudness-levels decreased following rTMS over auditory cortex of the left hemisphere: A prospective randomized single-blinded sham-controlled cross-over study. *Hearing research*. 2018 Feb 1;358:59-73.
26. Cambridge NA. Electrical apparatus used in medicine before 1900. 1997; 635-641
27. Cannon M. Task Force Smith: a study in (un) preparedness and (ir) responsibility. *Military Review*. 1988 Feb;57:62-73.
28. Casali JG, Talcott K, Keady JP, Killion MC. Warfighter auditory situation awareness: Locating the shooter with and without hearing protection. *Naval Engineers Journal*. 2012 Mar 1;124(1):149-59.
29. Cavalcanti K, Brasil-Neto JP, Allam N, Boechat-Barros R. A double-blind, placebo-controlled study of the effects of daily tDCS sessions targeting the dorsolateral prefrontal cortex on tinnitus handicap inventory and visual analog scale scores. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*. 2015 Sep 1;8(5):978-80.
30. Cederroth CR, Gallus S, Hall DA, Kleinjung T, Langguth B, Maruotti A, Meyer M, Norena A, Probst T, Pryss R, Searchfield G. Towards an understanding of tinnitus heterogeneity. *Frontiers in aging neuroscience*. 2019:53.
31. Cima RF, Mazurek B, Haider H, Kikidis D, Lapira A, Noreña A, Hoare DJ. A multidisciplinary European guideline for tinnitus: diagnostics, assessment, and treatment. *Hno*. 2019 Mar;67(1):10-42.
32. Cima RF, Vlaeyen JW, Maes IH, Joore MA, Anteunis LJ. Tinnitus interferes with daily life activities: a psychometric examination of the Tinnitus Disability Index. *Ear and hearing*. 2011 Sep 1;32(5):623-33.

33. Coelho C, Witt SA, Ji H, Hansen MR, Gantz B, Tyler R. Zinc to treat tinnitus in the elderly: a randomized placebo controlled crossover trial. *Otology & Neurotology*. 2013 Aug 1;34(6):1146-54.
34. Coffman BA, Trumbo MC, Flores RA, Garcia CM, Van Der Merwe AJ, Wassermann EM, Weisend MP, Clark VP. Impact of tDCS on performance and learning of target detection: interaction with stimulus characteristics and experimental design. *Neuropsychologia*. 2012 Jun 1;50(7):1594-602.
35. Cogiamanian F, Marceglia SA, Ardolino G, Barbieri S, Priori AJ. Improved isometric force endurance after transcranial direct current stimulation over the human motor cortical areas. *European Journal of Neuroscience*. 2007 Jul;26(1):242-9.
36. Coles RR. Epidemiology of tinnitus:(1) prevalence. *The Journal of Laryngology & Otology*. 1984 Jun;98(S9):7-15.
37. Comroe Jr JH, Dripps RD. Scientific basis for the support of biomedical science. *Science*. 1976 Apr 9;192(4235):105-11.
38. da Silva Souza D, Almeida AA, dos Santos Andrade SM, da Silva Machado DG, Leitão M, Sanchez TG, da Rosa MR. Transcranial direct current stimulation improves tinnitus perception and modulates cortical electrical activity in patients with tinnitus: a randomized clinical trial. *Neurophysiologie Clinique*. 2020 Sep 1;50(4):289-300.
39. DaSilva AF, Volz MS, Bikson M, Fregni F. Electrode positioning and montage in transcranial direct current stimulation. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*. 2011 May 23(51):e2744.
40. Datta A, Bansal V, Diaz J, Patel J, Reato D, Bikson M. Gyri-precise head model of transcranial direct current stimulation: improved spatial focality using a ring electrode versus conventional rectangular pad. *Brain stimulation*. 2009 Oct 1;2(4):201-7.
41. Davis SE, Smith GA. Transcranial direct current stimulation use in warfighting: benefits, risks, and future prospects. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2019 Apr 18;13:114.
42. De Raedt R, Remue J, Loeys T, Hooley JM, Baeken C. The effect of transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex on implicit self-esteem is mediated by rumination after criticism. *Behaviour Research and Therapy*. 2017 Dec 1;99:138-46.

43. De Ridder D, Elgoyhen AB, Romo R, Langguth B. Phantom percepts: tinnitus and pain as persisting aversive memory networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011 May 17;108(20):8075-80.
44. De Ridder D, Vanneste S, Langguth B, Llinas R. Thalamocortical dysrhythmia: a theoretical update in tinnitus. *Frontiers in neurology*. 2015 Jun 9;6:124.
45. Delbourgo J. *A most amazing scene of wonders: electricity and enlightenment in early America*. Harvard University Press; 2006 Oct 15.
46. Dietrich S. Earliest historic reference of 'tinnitus' is controversial. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2004 Jul;118(7):487-8.
47. Eisenberg MG, Glueckauf RL, Zaretsky HH, editors. *Medical aspects of disability: A handbook for the rehabilitation professional*. Springer Publishing Company; 1999.
48. Erb WH. *Handbook of electro-therapeutics*. Wood; 1883.
49. Evans-Lacko S, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Alonso J, Benjet C, Bruffaerts R, Chiu WT, Florescu S, de Girolamo G, Gureje O, Haro JM. Socio-economic variations in the mental health treatment gap for people with anxiety, mood, and substance use disorders: results from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Psychological medicine*. 2018 Jul;48(9):1560-71.
50. Faber M, Vanneste S, Fregni F, De Ridder D. Top down prefrontal affective modulation of tinnitus with multiple sessions of tDCS of dorsolateral prefrontal cortex. *Brain stimulation*. 2012 Oct 1;5(4):492-8.
51. Fackrell K, Hall DA, Barry JG, Hoare DJ. Performance of the Tinnitus Functional Index as a diagnostic instrument in a UK clinical population. *Hearing Research*. 2018 Feb 1;358:74-85.
52. Falkenberg ES, Wie OB. Anxiety and depression in tinnitus patients: 5-year follow-up assessment after completion of habituation therapy. *Int J Otolaryngol*. 2012;2012:375460.
53. Flöel A, Rösser N, Michka O, Knecht S, Breitenstein C. Noninvasive brain stimulation improves language learning. *Journal of cognitive neuroscience*. 2008 Aug;20(8):1415-22.
54. Foerster BR, Nascimento TD, DeBoer M, Bender MA, Rice IC, Truong DQ, et al. Excitatory and inhibitory brain metabolites as targets of motor cortex transcranial

- direct current stimulation therapy and predictors of its efficacy in fibromyalgia. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:576-81
55. Fornaro M, Martino M. Tinnitus psychopharmacology: A comprehensive review of its pathomechanisms and management. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2010;6:209.
 56. Forogh B, Mirshaki Z, Raissi GR, Shirazi A, Mansoori K, Ahadi T. Repeated sessions of transcranial direct current stimulation for treatment of chronic subjective tinnitus: a pilot randomized controlled trial. *Neurol Sci* 2016;37(2):253–9.
 57. Frank E, Schecklmann M, Landgrebe M, Burger J, Kreuzer P, Poepl TB, Kleinjung T, Hajak G, Langguth B. Treatment of chronic tinnitus with repeated sessions of prefrontal transcranial direct current stimulation: outcomes from an open-label pilot study. *Journal of neurology*. 2012 Feb;259(2):327-33.
 58. Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Ferreira MJ, Wagner T, Rigonatti SP, Castro AW, Souza DR, Riberto M, Freedman SD, Nitsche MA. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*. 2006 May 1;122(1-2):197-209.
 59. Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJ, Rocha RR, Natalle L, Bravo R, Rigonatti SP, Freedman SD, Nitsche MA, Pascual-Leone A. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2006 Dec;54(12):3988-98.
 60. Fricová J, Rokyta R. Transcranial Neurostimulation (RTMS, TDCS) in the Treatment of Chronic Orofacial Pain. *Neuromodulation for Facial Pain*. 2020;35:125-32.
 61. Fritsch B, Reis J, Martinowich K et al. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron* 2010; 66(2): 198–204.
 62. Fujiyama H, Hinder MR, Barzideh A, Van de Vijver C, Badache AC, Manrique-C MN, Reissig P, Zhang X, Levin O, Summers JJ, Swinnen SP. Preconditioning tDCS facilitates subsequent tDCS effect on skill acquisition in older adults. *Neurobiology of aging*. 2017 Mar 1;51:31-42.

63. Garin P, Gilain C, Van Damme JP, De Fays K, Jamart J, Ossemann M, Vandermeeren Y. Short-and long-lasting tinnitus relief induced by transcranial direct current stimulation. *Journal of neurology*. 2011 Nov;258(11):1940-8.
64. Gellner AK, Reis J, Fritsch B. Glia: a neglected player in non-invasive direct current brain stimulation. *Front Cell Neurosci* 2016; 10: 188.
65. Gellner AK, Reis J, Fritsch B. Glia: a neglected player in non-invasive direct current brain stimulation. *Front Cell Neurosci* 2016; 10: 188.
66. Gladwin TE, den Uyl TE, Wiers RW. Anodal tDCS of dorsolateral prefrontal cortex during an Implicit Association Test. *Neuroscience letters*. 2012 May 31;517(2):82-6.
67. Goldman RL, Borckardt JJ, Frohman HA, O'Neil PM, Madan A, Campbell LK, Budak A, George MS. Prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS) temporarily reduces food cravings and increases the self-reported ability to resist food in adults with frequent food craving. *Appetite*. 2011 Jun 1;56(3):741-6.
68. Gollnast D, Tziridis K, Krauss P, Schilling A, Hoppe U, Schulze H. Analysis of audiometric differences of patients with and without tinnitus in a large clinical database. *Frontiers in neurology*. 2017 Feb 9;8:31.
69. Haahr M, Cherry D. Introduction to Randomness and Random Numbers, random.org, 1999.
70. Hallam RS, Rachman S, Hinchcliffe RJ. Psychological aspects of tinnitus. *Contributions to medical psychology*. 1984;3:31-53.
71. Hallam RS. Manual of the tinnitus questionnaire (TQ). London: Psychological Corporation. 1996.
72. Hampstead BM, Brown GS, Hartley JF. Transcranial direct current stimulation modulates activation and effective connectivity during spatial navigation. *Brain stimulation*. 2014 Mar 1;7(2):314-24.
73. Handscomb L, Hall DA, Shorter GW, Hoare DJ. Online data collection to evaluate a theoretical cognitive model of tinnitus. *American Journal of Audiology*. 2016 Oct;25(3S):313-7.
74. Havia M, Kentala E, Pyykkö I. Hearing loss and tinnitus in Meniere's disease. *Auris Nasus Larynx*. 2002 Apr 1;29(2):115-9.

75. Heinze K, Ruh N, Nitschke K, Reis J, Fritsch B, Unterrainer JM, Rahm B, Weiller C, Kaller CP. Transcranial direct current stimulation over left and right DLPFC: lateralized effects on planning performance and related eye movements. *Biological psychology*. 2014 Oct 1;102:130-40.
76. Heller A. Classification and epidemiology of tinnitus. *Otolaryngol Clin N Am*. 2003; 36:239–48.)
77. Hellwag CF. Erfahrungen über die Heilkräfte des Galvanismus, und Betrachtungen über desselben chemische und physiologische Wirkungen. Perthes; 1802.
78. Heneka MT, Carson MJ, El khoury J et al. Neuroinflammation in Alzheimer’s disease. *Lancet Neurol* 2015; 14(4): 388–405.
79. Hoare DJ, Adjamian P, Sereda M. Electrical stimulation of the ear, head, cranial nerve, or cortex for the treatment of tinnitus: a scoping review. *Neural plasticity*. 2016 Jun 15;2016.
80. Hoare DJ, Edmondson-Jones M, Sereda M, Akeroyd MA, Hall D. Amplification with hearing aids for patients with tinnitus and co-existing hearing loss. *Cochrane database of systematic reviews*. 2014(1).
81. Hoare DJ, Hall DA. Clinical guidelines and practice: a commentary on the complexity of tinnitus management. *Evaluation & the health professions*. 2011 Dec;34(4):413-20.
82. Hobson J, Chisholm E, El Refaie A. Sound therapy (masking) in the management of tinnitus in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012(11).
83. Hofmann S, Asnaani A, Vonk IJ, Sawyer A, Fang A. The efficacy of cognitive behavioral therapy: a review of meta-analyses. *Cognit Ther Res*. 2012;36(5):427–440
84. Holgers KM, Zöger S, Svedlund K. Predictive factors for development of severe tinnitus suffering-further characterisation: Factores predictivos para el desarrollo de tinitus severo que sufren una caracterización adicional. *International journal of audiology*. 2005 Jan 1;44(10):584-92.
85. Horvath JC, Carter O, Forte JD. Transcranial direct current stimulation: five important issues we aren’t discussing (but probably should be). *Front Syst Neurosci* 2014; 8: 2.
86. Hwang JH, Tsai SJ, Liu TC, Chen YC, Lai JT. Association of tinnitus and other cochlear disorders with a history of migraines. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2018 Aug 1;144(8):712-7.

87. Hyvärinen P, Mäkitie A, Aarnisalo AA. Self-Administered Domiciliary tDCS Treatment for Tinnitus: A Double-Blind Sham-Controlled Study. *PLoS One*. 2016 Apr 28;11(4):e0154286.
88. Chan Y. Tinnitus: etiology, classification, characteristics, and treatment. *Discovery medicine*. 2009 Oct 10;8(42):133-6.
89. Chandrasekhar SS. Tinnitus: Current Understanding of an Age-Old Problem. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2020 Aug 1;53(4):xv-i.
90. Chen J, Qin J, He Q, Zou Z. A meta-analysis of transcranial direct current stimulation on substance and food craving: what effect do modulators have?. *Frontiers in psychiatry*. 2020 Jun 26;11:598.
91. Cheng PW, Louie LL, Wong YL, Wong SM, Leung WY, Nitsche MA, Chan WC. The effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on clinical symptoms in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Asian Journal of Psychiatry*. 2020 Oct 1;53:102392.
92. Chi RP, Snyder AW. Facilitate insight by non-invasive brain stimulation. *PloS one*. 2011 Feb 2;6(2):e16655.
93. Iyer MB, Mattu U, Grafman JJ et al. Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology* 2005; 64(5): 872–875.
94. Jacobson L, Koslowsky M, Lavidor M. tDCS polarity effects in motor and cognitive domains: a meta-analytical review. *Experimental brain research*. 2012 Jan;216(1):1-0.
95. James KE, Bloch DA, Lee KK, Kraemer HC, Fuller RK. An index for assessing blindness in a multi-centre clinical trial: disulfiram for alcohol cessation—a VA cooperative study. *Statistics in medicine*. 1996 Jul 15;15(13):1421-34.
96. Jastreboff PJ, Hazell JW. A neurophysiological approach to tinnitus: clinical implications. *British journal of audiology*. 1993 Jan 1;27(1):7-17.
97. Jastreboff PJ, Sasaki CT, Brennan JF. An animal model for tinnitus. *The Laryngoscope*. 1988 Mar;98(3):280-6.
98. Jastreboff PJ. Tinnitus retraining therapy. In: Møller AR, Kleinjung T, Langguth B, Ridder D (eds) *Textbook of Tinnitus*. Springer, New York, 2011; pp 575–596
99. Javadi AH, Cheng P. Transcranial direct current stimulation (tDCS) enhances reconsolidation of long-term memory. *Brain stimulation*. 2013 Jul 1;6(4):668-74.

100. Jesus SN, Goncalves EM. P-1372-Modulation of the autonomic nervous system by transcranial direct current stimulation: preliminary results of a pilot study with relevance to resilience to stress science. *European Psychiatry*. 2012;27(S1):1-.
101. Jufas NE, Wood R. The use of benzodiazepines for tinnitus: systematic review. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2015 Jul;129(S3):S14-22.
102. Kamalski DM, Hoekstra CE, Zanten BG, Grolman W, Rovers MM. Measuring disease-specific health-related quality of life to evaluate treatment outcomes in tinnitus patients: a systematic review. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 2010 Aug;143(2):181-5.
103. Karim AA, Schneider M, Lotze M, Veit R, Sauseng P, Braun C, Birbaumer N. The truth about lying: inhibition of the anterior prefrontal cortex improves deceptive behavior. *Cerebral cortex*. 2010 Jan 1;20(1):205-13.
104. Keithley JF. *The story of electrical and magnetic measurements: from 500 BC to the 1940s*. John Wiley & Sons; 1999.
105. Kennedy V, Wilson C, Stephens D. Quality of Life and Tinnitus. *Audiological Medicine* 2004;2:29-40.
106. Kim JI, Choi JY, Lee DH, Choi TY, Lee MS, Ernst E. Acupuncture for the treatment of tinnitus: a systematic review of randomized clinical trials. *BMC complementary and alternative medicine*. 2012 Dec;12(1):1-0.
107. Kleinjung T, Langguth B. Avenue for future tinnitus treatments. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2020 Aug 1;53(4):667-83.
108. Koops EA, Renken RJ, Lanting CP, van Dijk P. Cortical tonotopic map changes in humans are larger in hearing loss than in additional tinnitus. *Journal of Neuroscience*. 2020 Apr 15;40(16):3178-85.
109. Kraft A, Roehmel J, Olma MC, Schmidt S, Irlbacher K, Brandt SA. Transcranial direct current stimulation affects visual perception measured by threshold perimetry. *Experimental Brain Research*. 2010 Dec;207(3):283-90.
110. Kreuzer PM, Landgrebe M, Schecklmann M, Staudinger S, Langguth B. Trauma-associated tinnitus: audiological, demographic and clinical characteristics. 2012; e45599

111. Kuk FK, Tyler RS, Russell D, Jordan H. The psychometric properties of a tinnitus handicap questionnaire. *Ear and hearing*. 1990 Dec 1;11(6):434-45.
112. Kuo MF, Grosch J, Fregni F, Paulus W, Nitsche MA. Focusing effect of acetylcholine on neuroplasticity in the human motor cortex. *Journal of Neuroscience*. 2007 Dec 26;27(52):14442-7.
113. Lagopoulos J, Degabriele R. Feeling the heat: the electrode–skin interface during DCS. *Acta Neuropsychiatr* 2008; 20: 98–100.
114. Lai JT, Liu TC. Proposal for a new diagnosis for cochlear migraine. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2018 Mar 1;144(3):185-6.
115. Lang N, Nitsche MA, Paulus W, Rothwell JC, Lemon RN. Effects of transcranial direct current stimulation over the human motor cortex on corticospinal and transcallosal excitability. *Experimental brain research*. 2004 Jun;156(4):439-43.
116. Langers DR, Kleine ED, Dijk PV. Tinnitus does not require macroscopic tonotopic map reorganization. *Frontiers in systems neuroscience*. 2012 Feb 1;6:2.
117. Langguth B, Landgrebe M, Kleinjung T, Sand GP, Hajak G. Tinnitus and depression. *The world journal of biological psychiatry*. 2011 Oct 1;12(7):489-500.
118. LARGUS DS, BERNHOLD JM. *De compositionibus medicamentorum*. 1786.
119. Leaver AM, Seydell-Greenwald A, Rauschecker JP. Auditory–limbic interactions in chronic tinnitus: Challenges for neuroimaging research. *Hearing research*. 2016 Apr 1;334:49-57.
120. Lee C, Jung YJ, Lee SJ et al. COMETS2: an advanced MATLAB toolbox for the numerical analysis of electric fields generated by transcranial direct current stimulation. *J Neurosci Methods* 2017; 277: 56–62.
121. Lee S-Y, Chang M, Kwon B, Choi BY, Koo J-W, Moon T, et al. Is the posterior cingulate cortex an on-off switch for tinnitus?: a comparison between hearing loss subjects with and without tinnitus. *Hear. Res.* 2021;411:108356
122. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, Filipović SR, Grefkes C, Hasan A, Hummel FC, Jääskeläinen SK. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014–2018). *Clinical neurophysiology*. 2020 Feb 1;131(2):474-528.

123. Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, Cantello RM, Cincotta M, de Carvalho M, De Ridder D, Devanne H. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*. 2014 Nov 1;125(11):2150-206.
124. Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, Cotelli M, De Ridder D, Ferrucci R, Langguth B, Marangolo P. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology*. 2017 Jan 1;128(1):56-92.
125. LePage EL. A model for cochlear origin of subjective tinnitus: excitatory drift in the operating point of inner hair cells. *Mechanisms of tinnitus*. London: Allyn and Bacon. 1995;48.
126. Lethem J, Slade PD, Troup JD, Bentley G. Outline of a Fear-Avoidance Model of exaggerated pain perception. *Behaviour Research and Therapy*. 1983;21(4):401–408.
127. Li MS, Du XD, Chu HC, Liao YY, Pan W, Li Z, Hung GC. Delayed effect of bifrontal transcranial direct current stimulation in patients with treatment-resistant depression: a pilot study. *BMC psychiatry*. 2019 Dec;19(1):1-9.
128. Liberman MC, Dodds LW. Acute ultrastructural changes in acoustic trauma: serial-section reconstruction of stereocilia and cuticular plates. *Hearing research*. 1987 Jan 1;26(1):45-64.
129. Liberman MC, Kujawa SG. Cochlear synaptopathy in acquired sensorineural hearing loss: Manifestations and mechanisms. *Hearing research*. 2017 Jun 1;349:138-47.
130. Liebetanz D, Klinker F, Hering D, Koch R, Nitsche MA, Potschka H, Löscher W, Paulus W, Tergau F. Anticonvulsant effects of transcranial direct-current stimulation (tDCS) in the rat cortical ramp model of focal epilepsy. *Epilepsia*. 2006 Jul;47(7):1216-24.
131. Lin FR, Metter EJ, O'Brien RJ, Resnick SM, Zonderman AB, Ferrucci L. Hearing loss and incident dementia. *Archives of neurology*. 2011 Feb 14;68(2):214-20.
132. Llinás R, Urbano FJ, Leznik E, Ramírez RR, Van Marle HJ. Rhythmic and dysrhythmic thalamocortical dynamics: GABA systems and the edge effect. *Trends in neurosciences*. 2005 Jun 1;28(6):325-33.

133. Lloyd DM, Wittkopf PG, Arendsen LJ, Jones AK. Is transcranial direct current stimulation (tDCS) effective for the treatment of pain in fibromyalgia? A systematic review and meta-analysis. *The journal of pain*. 2020 Nov 1;21(11-12):1085-100.
134. Lockwood AH, Salvi RJ, Burkard RF. Tinnitus. *New England Journal of Medicine*. 2002 Sep 19;347(12):904-10.
135. Loftus AM, Nicholls ME. Testing the activation–orientation account of spatial attentional asymmetries using transcranial direct current stimulation. *Neuropsychologia*. 2012 Sep 1;50(11):2573-6.
136. Lupyan G, Mirman D, Hamilton R, Thompson-Schill SL. Categorization is modulated by transcranial direct current stimulation over left prefrontal cortex. *Cognition*. 2012 Jul 1;124(1):36-49.
137. Mares T, Ceresnakova S, Albrecht J, Buday J, Klasova J, Horackova K, Raboch J, Papezova H, Anders M. The Onset of Diabetes During Transcranial Direct Current Stimulation Treatment of Anorexia Nervosa—A Case Report. *Frontiers in Psychiatry*. 2020 Feb 13;11:40.eport. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 40
138. Marshall L, Mölle M, Hallschmid M, Born J. Transcranial direct current stimulation during sleep improves declarative memory. *Journal of Neuroscience*. 2004 Nov 3;24(44):9985-92.
139. Martinez-Devesa P, Perera R, Theodoulou M, Waddell A (2010) Cognitive behavioural therapy for tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(1):CD005233
140. Martins ML, da Silva Souza D, Cavalcante ME, Barboza HN, de Medeiros JF, dos Santos Andrade SM, da Silva Machado DG, da Rosa MR. Effect of transcranial Direct Current Stimulation for tinnitus treatment: A systematic review and meta-analysis. *Neurophysiologie Clinique*. 2022 Jan 10.
141. Matsumoto H, Ugawa Y. Adverse events of tDCS and tACS: a review. *Clinical Neurophysiology Practice*. 2017 Jan 1;2:19-25.
142. Matthews L. Hearing loss, tinnitus and mental health. A literature review. *Action on Hearing Loss*. 2013.
143. McIntire LK, McKinley RA, Nelson JM, Goodyear C. Transcranial direct current stimulation versus caffeine as a fatigue countermeasure. *Brain Stimulation*. 2017 Nov 1;10(6):1070-8.

144. McKenna L, Handscomb L, Hoare DJ, Hall DA. A scientific cognitive-behavioral model of tinnitus: novel conceptualizations of tinnitus distress. *Frontiers in Neurology*. 2014 Oct 6;5:196.
145. McKinley RA, McIntire L, Bridges N, Goodyear C, Bangera NB, Weisend MP. Acceleration of image analyst training with transcranial direct current stimulation. *Behavioral Neuroscience*. 2013 Dec;127(6):936.
146. McWhirter L, Carson A, Stone J. The body electric: a long view of electrical therapy for functional neurological disorders. *Brain*. 2015 Apr 1;138(4):1113-20.
147. Meikle MB, Griest SE, Stewart BJ, Press LS. Measuring the negative impact of tinnitus: A brief severity index. In *Abstr Assoc Res Otolaryngol 1995 (Vol. 167)*.
148. Meikle MB, Henry JA, Griest SE, Stewart BJ, Abrams HB, McArdle R, Myers PJ, Newman CW, Sandridge S, Turk DC, Folmer RL. The tinnitus functional index: development of a new clinical measure for chronic, intrusive tinnitus. *Ear and hearing*. 2012 Mar 1;33(2):153-76.)
149. Miranda PC, Lomarev M, Hallett M. Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol* 2006; 117(7): 1623–1629.
150. Moazami-Goudarzi M, Michels L, Weisz N, Jeanmonod D. Temporo-insular enhancement of EEG low and high frequencies in patients with chronic tinnitus. QEEG study of chronic tinnitus patients. *BMC neuroscience*. 2010 Dec;11(1):1-2.
151. Mohammadi A. Induction of Neuroplasticity by Transcranial Direct Current Stimulation. *J Biomed Phys Eng*. 2016 Dec 1;6(4):205-208.
152. Møller AR, Langguth B, De Ridder D, Kleinjung T, editors. *Textbook of tinnitus*. Springer Science & Business Media; 2010 Nov 16.
153. Moossavi A, Najafi S. Transcranial direct current stimulation in treatment of tinnitus. *Aud Vestib Res*. 2021 Jan 31;30(1):1-8.
154. Morgenstern L. The bells are ringing: tinnitus in their own words. *Perspectives in biology and medicine*. 2005;48(3):396-407.
155. Naples JG, Ruckenstein MJ. Cochlear implant. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2020 Feb 1;53(1):87-102.

156. Nelson JT, McKinley RA, Golob EJ, Warm JS, Parasuraman R. Enhancing vigilance in operators with prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuroimage*. 2014 Jan 15;85:909-17.
157. Newman CW, Jacobson GP, Spitzer JB. Development of the tinnitus handicap inventory. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 1996 Feb 1;122(2):143-8.
158. Nguyen JP, Nizard J, Keravel Y, Lefaucheur JP. Invasive brain stimulation for the treatment of neuropathic pain. *Nature Reviews Neurology*. 2011 Dec;7(12):699-709.
159. Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, Henning S, Tergau F, Paulus W. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *The Journal of physiology*. 2003 Nov;553(1):293-301.
160. Nitsche MA, Kuo MF, Karrasch R, Wächter B, Liebetanz D, Paulus W. Serotonin affects transcranial direct current–induced neuroplasticity in humans. *Biological psychiatry*. 2009 Sep 1;66(5):503-8.
161. Nitsche MA, Lampe C, Antal A, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W. Dopaminergic modulation of long-lasting direct current-induced cortical excitability changes in the human motor cortex. *European Journal of Neuroscience*. 2006 Mar;23(6):1651-7.
162. Nitsche MA, Liebetanz D, Lang N, Antal A, Tergau F, Paulus W. Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2003 Nov;114(11):2220-3.
163. Nitsche MA, Schauenburg A, Lang N, Liebetanz D, Exner C, Paulus W, Tergau F. Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *Journal of cognitive neuroscience*. 2003 May 15;15(4):619-26.
164. Noreña AJ, Farley BJ. Tinnitus-related neural activity: theories of generation, propagation, and centralization. *Hearing research*. 2013 Jan 1;295:161-71.

165. Nyenhuis N, Golm D, Kröner-Herwig B. A systematic review and meta-analysis on the efficacy of self-help interventions in tinnitus. *Cognitive Behaviour Therapy*. 2013 Jun 1;42(2):159-69.
166. Palm U, Kumpf U, Behler N, Wulf L, Kirsch B, Wörsching J, Keeser D, Hasan A, Padberg F. Home use, remotely supervised, and remotely controlled transcranial direct current stimulation: a systematic review of the available evidence. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*. 2018 Jun 1;21(4):323-33.
167. Pantev C, Okamoto H, Teismann H. Tinnitus: the dark side of the auditory cortex plasticity. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2012 Apr;1252(1):253-8.
168. Parent A. Giovanni Aldini: from animal electricity to human brain stimulation. *Canadian journal of neurological sciences*. 2004 Nov;31(4):576-84.
169. Passe EG. Sympathectomy in relation to Ménière's disease, nerve deafness and tinnitus. A report on 110 cases. *Acta Oto-Laryngologica*. 1952 Jan 1;42(1-2):133-51.
170. Pattyn T, Van Den Eede F, Vanneste S, Cassiers L, Veltman DJ, Van De Heyning P, Sabbe BC. Tinnitus and anxiety disorders: a review. *Hearing research*. 2016 Mar 1;333:255-65.
171. Patuzzi R. Outer hair cells, EP regulation and tinnitus. In *Proceedings of the seventh international tinnitus seminar 2002 Mar 5* (pp. 16-24). University of Western Australia Crawley.
172. Pavlova E, Kuo MF, Nitsche MM, Borg J. P 77. Transcranial direct current stimulation of the premotor cortex aimed to improve fine motor skills of the hand. *Clinical Neurophysiology*. 2013 Oct 1;124(10):e101-2.
173. Pelletier SJ, Lagacé M, St-amour I et al. The morphological and molecular changes of brain cells exposed to direct current electric field stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 18(5): pii: pyu090.
174. Phillips JS, McFerran D (2010) Tinnitus retraining therapy (TRT) for tinnitus. *Cochrane Libr* 2010(3):CD007330
175. Pirodda A, Raimondi MC, Ferri GG. Exploring the reasons why melatonin can improve tinnitus. *Medical hypotheses*. 2010 Aug 1;75(2):190-1.

176. Polanía R, Paulus W, Nitsche MA. Modulating cortico-striatal and thalamo-cortical functional connectivity with transcranial direct current stimulation. *Human brain mapping*. 2012 Oct;33(10):2499-508
177. Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain research bulletin*. 2007 May 30;72(4-6):208-14.
178. Posadzki P, Watson L, Ernst E. Herb–drug interactions: an overview of systematic reviews. *British journal of clinical pharmacology*. 2013 Mar;75(3):603-18.
179. Priori A, Berardelli A, Rona S, Accornero N, Manfredi M. Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport*. 1998 Jul 13;9(10):2257-60.
180. Priori A. Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clinical neurophysiology*. 2003 Apr 1;114(4):589-95.
181. Ragert P, Vandermeeren Y, Camus M, Cohen LG. Improvement of spatial tactile acuity by transcranial direct current stimulation. *Clinical Neurophysiology*. 2008 Apr 1;119(4):805-11.
182. Ramakers GG, van Zon A, Stegeman I, Grolman W. The effect of cochlear implantation on tinnitus in patients with bilateral hearing loss: a systematic review. *The Laryngoscope*. 2015 Nov;125(11):2584-92.
183. Razza LB, Palumbo P, Moffa AH, Carvalho AF, Solmi M, Loo CK, Brunoni AR. A systematic review and meta-analysis on the effects of transcranial direct current stimulation in depressive episodes. *Depression and Anxiety*. 2020 Jul;37(7):594-608.
184. Reid SA, Duke LM, Allen JJ. Resting frontal electroencephalographic asymmetry in depression: Inconsistencies suggest the need to identify mediating factors. *Psychophysiology*. 1998 Jul;35(4):389-404.
185. Rejali D, Sivakumar A, Balaji N. Ginkgo biloba does not benefit patients with tinnitus: a randomized placebo-controlled double-blind trial and meta-analysis of randomized trials. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*. 2004 Jun;29(3):226-31.
186. Rizzi MD, Hirose K. Aminoglycoside ototoxicity. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2007 Oct 1;15(5):352-7.

187. Rosa MA, Lisanby SH. Somatic treatments for mood disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2012 Jan;37(1):102-16.
188. Rose M, Devine J. Assessment of patient-reported symptoms of anxiety. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2022 Apr 1.
189. Rosen JB, Schulkin J. From normal fear to pathological anxiety. *Psychological review*. 1998 Apr;105(2):325.
190. Rostami M, Golesorkhi M, Ekhtiari H. Methodological dimensions of transcranial brain stimulation with the electrical current in human. *Basic and Clinical Neuroscience*. 2013;4(3):190.
191. Ruel J, Chabbert C, Nouvian R, Bendris R, Eybalin M, Leger CL, Bourien J, Mersel M, Puel JL. Salicylate enables cochlear arachidonic-acid-sensitive NMDA receptor responses. *Journal of Neuroscience*. 2008 Jul 16;28(29):7313-23.
192. Ruohonen J, Karhu J. tDCS possibly stimulates glial cells. *Clinical neurophysiology*. 2012 Oct 1;123(10):2006-9.
193. Rush S, Driscoll DA. Current distribution in the brain from surface electrodes. *Anesthesia & Analgesia*. 1968 Nov 1;47(6):717-23.
194. Sahu SK, Ghuse RD, Sinha AK, Pandey SK. Role of Ayurveda in Managing Tinnitus. *International Journal of Ayurveda and Pharma Research*. 2021 Aug 4:75-80.
195. Salazar JW, Meisel K, Smith ER, Quiggle A, McCoy DB, Amans MR. Depression in patients with tinnitus: a systematic review. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2019 Jul;161(1):28-35.
196. Salkovskis PM. Cognitive therapy and Aaron T. Beck. *Frontiers of cognitive therapy*. 1996;531:539.
197. San Juan JD, Zhai T, Ash-Rafzadeh A, Hu XS, Kim J, Filipak C, Guo K, Islam MN, Kovelman I, Basura GJ. Tinnitus and auditory cortex: using adapted functional near-infrared spectroscopy to measure resting-state functional connectivity. *NeuroReport*. 2021 Jan 6;32(1):66.
198. Sanchez L. The epidemiology of tinnitus. *Audiological Medicine*. 2004 Jan 1;2(1):8-17.

199. Santarnecchi E, Feurra M, Barneschi F, Acampa M, Bianco G, Cioncoloni D, Rossi A, Rossi S. Time course of corticospinal excitability and autonomic function interplay during and following monopolar tDCS. *Frontiers in psychiatry*. 2014 Jul 21;5:86.
200. Sarmiento CI, San-Juan D, Prasath VB. Brief history of transcranial direct current stimulation (tDCS): from electric fishes to microcontrollers. *Psychological medicine*. 2016 Nov;46(15):3259-61.
201. Scrosati B. History of lithium batteries. *Journal of solid state electrochemistry*. 2011 Jul;15(7):1623-30.
202. Scurlock J, Stephens D. A ringing endorsement for Assyro-Babylonian medicine: The diagnosis and treatment of tinnitus in 1st Millenium BCE Mesopotamia. *Audiological Medicine*. 2008 Jan 1;6(1):4-15.
203. Shahbabaie A, Ebrahimpoor M, Hariri A, Nitsche MA, Hatami J, Fatemizadeh E, Oghabian MA, Ekhtiari H. Transcranial DC stimulation modifies functional connectivity of large-scale brain networks in abstinent methamphetamine users. *Brain and behavior*. 2018 Mar;8(3):e00922.
204. Shekhawat GS, Searchfield GD, Stinear CM. Randomized trial of transcranial direct current stimulation and hearing aids for tinnitus management. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2014 Jun;28(5):410-9.
205. Shekhawat GS, Stinear CM, Searchfield GD. Modulation of perception or emotion? A scoping review of tinnitus neuromodulation using transcranial direct current stimulation. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2015 Oct;29(9):837-46.
206. Shekhawat GS, Vanneste S. Optimization of transcranial direct current stimulation of dorsolateral prefrontal cortex for tinnitus: a non-linear dose-response effect. *Scientific reports*. 2018 May 29;8(1):1-8.
207. Shore SE. Multisensory integration in the dorsal cochlear nucleus: unit responses to acoustic and trigeminal ganglion stimulation. *European Journal of Neuroscience*. 2005 Jun;21(12):3334-48.
208. Schilling T, Eder C. Ion channel expression in resting and activated microglia of hippocampal slices from juvenile mice. *Brain Res* 2007; 1186: 21–28.

209. Slovák M. Transcranial Direct Current Stimulation in Acute Ischemic Stroke Treatment (DICAST-SF). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04801446. 2021 March 17. Accessed 2022 Feb 2. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04801446>
210. Soleimani R, Jalali MM, Hasandokht T. Therapeutic impact of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on tinnitus: a systematic review and meta-analysis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2016 Jul;273(7):1663-75.
211. Soler MD, Kumru H, Pelayo R, Vidal J, Tormos JM, Fregni F, Navarro X, Pascual-Leone A. Effectiveness of transcranial direct current stimulation and visual illusion on neuropathic pain in spinal cord injury. *Brain*. 2010 Sep 1;133(9):2565-77.
212. Song JJ, Vanneste S, Van de Heyning P, De Ridder D. Transcranial direct current stimulation in tinnitus patients: a systemic review and meta-analysis. *The Scientific World Journal*. 2012 Oct;2012.
213. Stagg CJ, Best JG, Stephenson MC et al. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *J Neurosci* 2009; 29(16): 5202–5206.
214. Steimer T. The biology of fear- and anxiety-related behaviors. *Dialogues Clin Neurosci*. 2002 Sep;4(3):231-49.
215. Steinberg H. Transcranial direct current stimulation (tDCS) has a history reaching back to the 19th century. *Psychological medicine*. 2013 Mar;43(3):669-71.
216. Stephens SD. The treatment of tinnitus—a historical perspective. *The Journal of Laryngology & Otology*. 1984 Oct;98(10):963-72.
217. Tanaka S, Hanakawa T, Honda M, Watanabe K. Enhancement of pinch force in the lower leg by anodal transcranial direct current stimulation. *Experimental brain research*. 2009 Jul;196(3):459-65.
218. Tang MF, Hammond GR. Anodal transcranial direct current stimulation over auditory cortex degrades frequency discrimination by affecting temporal, but not place, coding. *European Journal of Neuroscience*. 2013 Sep;38(5):2802-11.
219. Taubes G. Epidemiology Faces Its Limits: The search for subtle links between diet, lifestyle, or environmental factors and disease is an unending source of fear—but often yields little certainty. *Science*. 1995 Jul 14;269(5221):164-9.
220. Team RC. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <http://www.R-project.org/>. 2020.

221. Thair H, Holloway AL, Newport R, Smith AD. Transcranial direct current stimulation (tDCS): a beginner's guide for design and implementation. *Frontiers in neuroscience*. 2017 Nov 22;11:641.
222. Toschi F, Lugli F, Biscarini F, Zerbetto F. Effects of electric field stress on a β -amyloid peptide. *The Journal of Physical Chemistry B*. 2009 Jan 8;113(1):369-76.
223. Tunkel DE, Bauer CA, Sun GH, Rosenfeld RM, Chandrasekhar SS, Cunningham Jr ER, Archer SM, Blakley BW, Carter JM, Granieri EC, Henry JA. Clinical practice guideline: tinnitus. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2014 Oct;151(2_suppl):S1-40.
224. Tyler R, Cacace A, Stocking C, Tarver B, Engineer N, Martin J, Deshpande A, Stecker N, Pereira M, Kilgard M, Burrell C. Vagus nerve stimulation paired with tones for the treatment of tinnitus: a prospective randomized double-blind controlled pilot study in humans. *Scientific reports*. 2017 Sep 20;7(1):1-1.
225. Valle A, Roizenblatt S, Botte S, Zaghi S, Riberto M, Tufik S, Boggio PS, Fregni F. Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial. *Journal of pain management*. 2009;2(3):353.
226. Vanneste S, De Ridder D. Bifrontal transcranial direct current stimulation modulates tinnitus intensity and tinnitus-distress-related brain activity. *European Journal of Neuroscience*. 2011 Aug;34(4):605-14.
227. Vanneste S, De Ridder D. The auditory and non-auditory brain areas involved in tinnitus. An emergent property of multiple parallel overlapping subnetworks. *Frontiers in systems neuroscience*. 2012 May 8;6:31.
228. Vanneste S, Song JJ, De Ridder D. Tinnitus and musical hallucinosis: the same but more. *Neuroimage*. 2013 Nov 15;82:373-83.
229. Vanneste S, Walsh V, Van De Heyning P, De Ridder D. Comparing immediate transient tinnitus suppression using tACS and tDCS: a placebo-controlled study. *Experimental brain research*. 2013 Apr;226(1):25-31.
230. Vielsmeier V, Strutz J, Kleinjung T, Schecklmann M, Kreuzer PM, Landgrebe M, Langguth B. Temporomandibular joint disorder complaints in tinnitus: further hints for a putative tinnitus subtype. *PLoS One*. 2012 Jun 19;7(6):e38887.

231. Vitor-Costa M, Okuno NM, Bortolotti H, Bertollo M, Boggio PS, Fregni F, Altimari LR. Improving cycling performance: transcranial direct current stimulation increases time to exhaustion in cycling. *PloS one*. 2015 Dec 16;10(12):e0144916.
232. Vrba D, Malena L, Albrecht J, Fricova J, Anders M, Rokyta R, Rodrigues D, Vrba J. Numerical Analysis of Transcranial Magnetic Stimulation Application in Patients With Orofacial Pain. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*. 2022 Mar 3;30:590-9.
233. Wegger M, Ovesen T, Larsen DG. Acoustic coordinated reset neuromodulation: a systematic review of a novel therapy for tinnitus. *Frontiers in neurology*. 2017 Feb 13;8:36.
234. Whoqol Group. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. *Psychological medicine*. 1998 May;28(3):551-8.
235. Wilson PH, Henry J, Bowen M, Haralambous G. Tinnitus reaction questionnaire: psychometric properties of a measure of distress associated with tinnitus. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 1991 Feb;34(1):197-201.
236. Woods AJ, Bryant V, Sacchetti D et al. Effects of electrode drift in transcranial direct current stimulation. *Brain Stimul* 2015; 8(3): 515–519.
237. Wu C, Stefanescu RA, Martel DT, Shore SE. Tinnitus: maladaptive auditory–somatosensory plasticity. *Hearing research*. 2016 Apr 1;334:20-9.
238. Yamada Y, Sumiyoshi T. Neurobiological mechanisms of transcranial direct current stimulation for psychiatric disorders; neurophysiological, chemical, and anatomical considerations. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2021 Feb 4;15:631838.
239. Yap L, Pothula VB, Warner J, Akhtar S, Yates E. The root and development of otorhinolaryngology in traditional Chinese medicine. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2009 Sep;266(9):1353-9.
240. Ye H, Chen S, Huang D, Zheng H, Jia Y, Luo J. Modulation of neural activity in the temporoparietal junction with transcranial direct current stimulation changes the role of beliefs in moral judgment. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2015 Dec 14;9:659.
241. Yoon EJ, Kim YK, Kim HR, Kim SE, Lee Y, Shin HI. Transcranial direct current stimulation to lessen neuropathic pain after spinal cord injury: a mechanistic PET study. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2014 Mar;28(3):250-9.

242. Zentall TR. Learning and behavior: A contemporary synthesis. *The Psychological Record*. 2007 Sep 22;57(4):613-5.
243. Zhang HF, Huang LB, Zhong YB, Zhou QH, Wang HL, Zheng GQ, Lin Y. An Overview of Systematic Reviews of Ginkgo biloba Extracts for Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Front Aging Neurosci*. 2016 Dec 6;8:276
244. Zhou J, Shore S. Projections from the trigeminal nuclear complex to the cochlear nuclei: a retrograde and anterograde tracing study in the guinea pig. *Journal of neuroscience research*. 2004 Dec 15;78(6):901-7.
245. Zirke N, Seydel C, Arsoy D, Klapp BF, Haupt H, Szczepek AJ, Olze H, Goebel G, Mazurek B. Analysis of mental disorders in tinnitus patients performed with Composite International Diagnostic Interview. *Quality of Life Research*. 2013 Oct;22(8):2095-104.
246. Zung WW. Zung self-rating depression scale and depression status inventory. In *Assessment of depression 1986* (pp. 221-231). Springer, Berlin, Heidelberg.