

**Univerzita Karlova v Praze
1. lékařská fakulta**

Studijní program: Experimentální chirurgie



**UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta**

MUDr. Veronika Svobodová

**Změny ve sluchovém systému u jednostranné hluchoty,
presbyakuze a tinitu**

*Changes in the auditory system accompanying single-sided deafness,
presbycusis and tinnitus*

Disertační práce

Školitel: prof. MUDr. Josef Syka, DrSc.

Konzultant: doc. MUDr. Oliver Profant, Ph.D.

Praha, 2024

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala 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, 22. 4. 2024

MUDr. Veronika Svobodová

Identifikační záznam

SVOBODOVÁ, Veronika. *Změny ve sluchovém systému u jednostranné hluchoty, presbyakuze a tinitu. [Changes in the auditory system accompanying single-sided deafness, presbycusis, and tinnitus]*. Praha, 2023. Počet stran 70, 3 přílohy. Disertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FN v Motole. Školitel: prof. MUDr. Josef Syka, DrSc., konzultant: doc. MUDr. Oliver Profant, Ph.D.

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala svým školitelům prof. MUDr. Josefu Sykovi, DrSc. a doc. MUDr. Oliveru Profantovi, Ph.D. za pomoc při stanovení hypotéz a cílů jednotlivých projektů a trpělivé vedení v jejich průběhu. Z vědeckých kolegů na Oddělení neurofyziologie sluchu Ústavu experimentální medicíny AV ČR děkuji předně doc. Ing. Zbyňkovi Burešovi, Ph.D., bez jehož vytrvalé a laskavé profesní podpory by výzkum naplňující mé postgraduální studium nebyl na dosažené úrovni možný.

Též děkuji svým klinickým mentorům, současnému přednostovi Kliniky otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FN v Motole prof. MUDr. Janu Plzákovi, Ph.D. a emeritnímu přednostovi prof. MUDr. Janu Betkovi, DrSc., kteří mi vstřícně poskytovali vhodné pracovní podmínky a technické zázemí nezbytné po praktickou část výzkumu.

Tato práce vznikla za finanční podpory grantového projektu GAUK č. 392119.

OBSAH

1.	SEZNAM ZKRATEK	3
2.	ÚVOD.....	5
2.1.	Sluchová dráha člověka	5
2.2.	Binaurální slyšení.....	6
2.3.	Jednostranná porucha sluchu	7
2.3.1.	Výzkum důsledků asymetrické poruchy sluchu u zvířat	10
2.3.2.	Výzkum důsledků asymetrické poruchy sluchu u lidí	11
2.3.3.	Vliv na percepce řeči a zpracování zvuků	14
2.3.4.	Specifika dětského věku	15
2.3.5.	Terapeutické možnosti	16
2.4.	Presbyakuze a tinitus.....	16
2.4.1.	Presbyakuze	16
2.4.2.	Tinitus	17
2.4.3.	Léčba presbyakuze a tinitu	18
2.4.4.	Význam magnetické rezonance ve výzkumu presbyakuze a tinitu	19
3.	CÍLE	20
4.	METODIKA A STATISTICKÉ ZPRACOVÁNÍ	23
4.1.	Soubor pacientů s jednostrannou poruchou sluchu	23
4.1.1.	Současný standard audiologického vyšetření	23
4.1.2.	Experimentální audiologická vyšetření	25
4.2.	Soubor pacientů s presbyakuzí a tinitem účastníků se MRI studie	30
4.2.1.	Fixel-based analýza.....	31
5.	VÝSLEDKY.....	35
5.1.	Jednostranná porucha sluchu	35
5.1.1.	Tónová audiometrie v tichu a šumu.....	35
5.1.2.	Rozumění řeči a detekce pauzy v šumu	36
5.1.3.	Lateralizace a vnímání interaurálních rozdílů	37
5.1.4.	Změny frekvence a intenzity.....	38

5.1.5.	Korelace audiometrických parametrů.....	39
5.2.	MRI studie	41
5.2.1.	Sluchové prahy účastníků	41
5.2.2.	Fixel-based analýza.....	43
5.2.3.	Analýza vyšetřovaných drah	45
6.	DISKUZE	47
6.1.	Ovlivnění sluchového systému asymetrickou poruchou sluchu	47
6.1.1.	Řečová audiometrie v šumu	48
6.1.2.	Lateralizace a vnímání interaurálních rozdílů	49
6.1.3.	Časové zpracování	50
6.1.4.	Zpracování intenzity	51
6.1.5.	Vztahy mezi audiometrickými parametry	52
6.1.6.	Nedostatky a limity studie.....	52
6.2.	Změny v bílé hmotě způsobené presbyakuzí a tinitem	53
7.	ZÁVĚR	55
8.	ABSTRAKT	56
9.	ABSTRACT	58
10.	SEZNAM POUŽITÉ LITERAURY	59

1. SEZNAM ZKRATEK

AC – sluchová kůra (auditory cortex)
AHL – asymetrická porucha sluchu (asymmetric hearing loss)
AM – amplitudová modulace
AN – sluchový nerv (auditory nerve)
AMPA – α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionová kyselina (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid)
Amg – amygdala
AP – akční potenciál
ASNHL – asymetrická percepční porucha sluchu (asymmetric sensorineural hearing loss)
BAHD – implantabilní sluchový systém pro kostní vedení (bone anchored hearing device)
BERA – evokované kmenové potenciály (brainstem evoked response audiometry)
BOLD – závisející na oxygenaci krve (blood oxygenation level dependent)
CI – kochleární implantace (cochlear implantation)
CNS – centrální nervový systém
CROS – sluchadlo převádějící zvuk kontralaterálně do slyšícího ucha (contralateral routing of a signal)
CGM – corpus geniculatum mediale
CN – kochleární jádro (cochlear nucleus)
DE – postižené ucho (diseased ear)
DLI – diference limen pro intenzitu (difference limen of intensity)
DTI – zobrazení tenzorů difuze (diffusion tensor imaging)
DWI – difuzně vážené obrazy (diffusion-weighted imaging)
FA – frakční anizotropie
FBA – metoda magnetické rezonance využívající fixely (fixel-based analysis)
FC – křížící se vlákna (fibre cross-section)
FD – hustota vláken (fibre density)
FDC – kombinace FC a FD (fibre density and cross-section)
FM – frekvenční modulace
FOD – fibre orientation distribution

fMRI – funkční magnetická rezonance (functional magnetic resonance imaging)
GAD67 – dekarboxyláza kyseliny glutamové 67 (glutamic acid decarboxylase 67)
GDT – detekce pauzy v šumu (gap detection threshold)
GlyR α 1 – α 1 podjednotka glycinergního receptoru
GMV – objem šedé hmoty (grey matter volume)
GTPáza – guanosintrifosfát fosfohydroláza (guanosin triphosphate phosphohydrolase)
HE – zdravé ucho (healthy ear)
HG – Heschlův gyrus
HL – porucha sluchu (hearing loss)
HP – hipokampus
ChAT – cholinacetyltransferáza
IC – colliculus inferior (inferior colliculus)
IKEM – Institut klinické a experimentální medicíny
ILD – interaurální diference pro intenzitní rozlišení (interaural level difference)
Ins – insula
ITD – interaurální diference pro časové rozlišení (interaural time delay)
MD – průměrná difuzivita (mean diffusivity)
MPRAGE – magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo
MRI – magnetická rezonance (magnetic resonance imaging)
MRS – MR spektroskopie
NH – normakuze (normal hearing)
NT – bez tinitu (no tinnitus)
LL – lemniscus lateralis
O – starší (old)
OAE – otoakustické emise
PT – planum temporale
PTA – průměr sluchového prahu (pure tone average)
ROI – region of interest
SDS – skóre rozumění řeči (speech discrimination score)

EM – směrodatná odchylka (standard error of the mean)

SIN – řečová audiometrie v šumu (speech in noise)

SON – nucleus olivaris superior (superior olivary nucleus)

SSD – jednostranná hluchota (single-sided deafness)

SSEP – ustálené potenciály (steady-state evoked responses)

SNR – poměr signálu k hluku (signal to noise ratio)

SPL – úroveň akustického tlaku (sound pressure level)

SRT – práh rozumění řeči (speech reception threshold)

SSNHL – náhlá ztráta sluchu (sudden sensorineural hearing loss)

T – s tinitem (tinnitus)

tDCS – transkraniální stimulace stejnosměrným proudem

TE – echo time

TI – inversion time

TR – repetition time

THI – dotazník hodnotící míru ovlivnění kvality života tinitem (tinnitus handicap questionnaire)

V1 – primární zraková kůra

VFA – vysokofrekvenční tónová audiometrie

VS – vestibulární schwannom

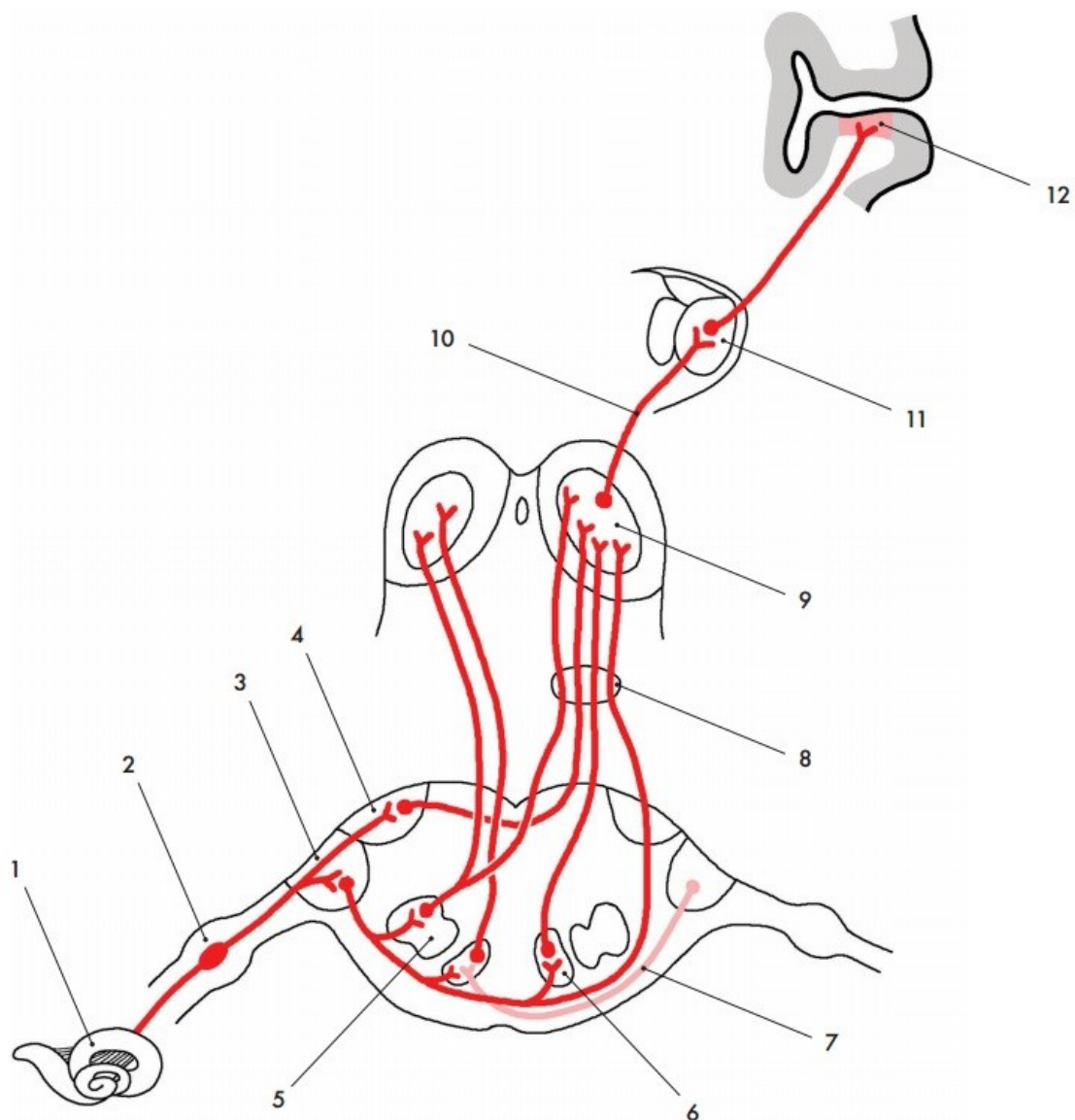
YC – mladé kontroly (young controls)

2. ÚVOD

2.1. Sluchová dráha člověka

Aferentní sluchová dráha začíná vláskovými buňkami hlemýždě, které se dělí na vnější a vnitřní (obr. 1). Vnější buňky plní funkci akustického zesilovače, vnitřní umožňují samotnou transformaci zvuku na bioelektrický signál. Dráha pokračuje neurony spirálního ganglia tvořícími sluchový nerv (spolu s vestibulární porcí vytváří VIII. hlavový nerv), který spojuje vláskové buňky s kochleárními jádry v mozkovém kmeni. Specifické uspořádání vláskových buněk (buňky v oblasti baze kochley reagují na vysoké frekvence, v apexu naopak na nízké) se nazývá tonotopie. Zůstává zachována i ve vyšších etážích sluchové dráhy a částečně ve sluchové kůře. Kochleární jádro (CN) se nachází na přechodu prodloužené míchy a Varolova mostu. Na úrovni CN dochází ke křížení sluchové dráhy, respektive spojům mezi oboustrannými CN. Z kochleárních jader vystupují tři dráhy. Stria dorsalis obchází nucleus olivaris superior (SON) a vede přes lemniscus lateralis (LL) dále do colliculus inferior (IC). Stria intermedialis a stria ventralis vedou jak do ipsi-, tak i do kontralaterálního SON, což umožňuje první interakci bilaterálních sluchových vjemů důležitých pro rozeznávání polohy zdroje zvuku v prostoru. Svazek vláken LL je tvořen neurony z kontralaterálního CN a z ipsilaterálního SON. Oba LL tedy obsahují vlákna z obou CN a obou SON. LL končí v colliculus inferior (IC).

Neurony IC jsou rovněž schopny syntézy informací z obou stran, tzv. binaurální interakce (Pickles, 1982), a jsou pro lokalizaci zdroje zvuku v prostoru podstatné. Kromě vstupů z obou kochleárních jader jsou na úrovni IC přítomny i vnitřní spoje propojující pravý a levý IC mezi sebou. Z IC vlákna stoupají jako brachium colliculi inferioris do thalamickeho corpus geniculatum mediale (CGM) a dále pokračují do sluchové kůry (AC), která má šest vrstev. Do IV. korové vrstvy míří přímé aferentní vstupy z CGM. Z V. a VI. vrstvy vycházejí pak sestupná vlákna do eferentní části sluchové dráhy. Neurony III. a IV. korové vrstvy jsou zodpovědné za přepojení mezi hemisférami prostřednictvím corpus callosum, což představuje nejvyšší etáž binaurálního propojení. Sluchovou kůru savců dělíme na tři části: primární, sekundární a terciární. U člověka se nachází v temporálním laloku. Zatímco primární AC je zásobena především z CGM, sekundární a terciární kůra získává informace hlavně z primární AC a paralelními přímými vstupy i z nižších podkorových oblastí. Sekundární a terciární AC má na rozdíl od primární AC bohaté spoje do nesluchové oddílů kůry. Do sluchového systému řadíme i asociační oblasti ve frontálních, parietálních a temporálních lalocích.



Obr. 1: Obecné schéma sluchové dráhy savců (Grim & Druga, 2014). Legenda: 1– cochlea, 2 – ganglion cochleare, 3 – nc. cochlearis ventralis, 4 – nc. cochlearis dorsalis, 5 – nc. olivaris superior lateralis, 6 – nc. olivaris superior medialis, 7 – corpus trapezoideum, 8 – lemniscus lateralis, 9 – colliculus inferior (centrální jádro), 10 – brachium colliculi inferioris, 11 – corpus geniculatum mediale (nc. ventralis), 12 – primární sluchová korová oblast (A I, area 41).

2.2. Binaurální slyšení

Zpracování zvukového vjemu oběma ušima je nepostradatelné pro binaurální neboli směrové slyšení, které umožňuje lokalizovat zdroj zvuku v prostoru pomocí detekce časových a intenzitních rozdílů obou vjemů. Zdroj zvuku umístěný ve střední čáře vyvolá

v obou uších stejný vjem, při lateralizaci zdroje zvuku se uplatňuje akustický stín hlavy a sluchový systém využívá odlišného času prezentace a intenzity signálu mezi oběma ušima. Časový parametr je určující především při frekvencích nižších než 2000 Hz, protože hlubší frekvence mají větší vlnovou délku. Samotný rozdíl v čase dopadu zvukové vlny (člověk rozlišuje asi 10-20 μ s) nestačí k přesnému prostorovému rozlišení. Intenzitní rozdíl se využívá při frekvencích nad 2000 Hz, což je umožněné vlnovou délkou zvuku, která je nižší než průměr hlavy tvořící akustický stín. Přenos frekvenčních a intenzitních parametrů zvuku ve vnitřním uchu zajišťuje primárně pohyb bazilární membrány a v menší míře vnější vláskové buňky fungující jako kochleární zesilovač. Jednotlivá vlákna sluchového nervu (AN) reagují na rozdílné frekvence na základě tonotopického uspořádání kochley. Informace o intenzitě je v AN kódována pomocí změny frekvence akčních potenciálů (AP) a délky latence AP, přičemž roste i počet aktivovaných vláken nervu. Neurony v SON, které dostávají informace z obou uší, jsou schopné zachytit interaurální časový rozdíl a předávají informaci do IC (Yin et al., 1985). Neurony SON a IC jsou zodpovědné i za zpracování intenzitních parametrů. Rozlišovací schopnost člověka pro intenzitu se pohybuje kolem 1 dB. Pro správné zpracování zvukového signálu je nutná také optimální funkce AC oboustranně. Příčinou je odlišná specializace pravé a levé AC. Zjednodušeně lze říct, že levá AC je více odpovědná za zpracování časových parametrů zvukového signálu a pravá AC více za detekci jeho frekvenčních charakteristik. Funkce AC pro binaurální slyšení není zatím kompletně vyjasněna, ale při jednostranném odstranění spánkového laloku dochází k výraznému zhoršení binaurálního slyšení (Remez et al., 1997). Hluchota vede ke ztrátě aktivity sluchového nervu (Moore & Shannon, 2009) a nevyvážená stimulace k reorganizaci AC se zaměřením na slyšící ucho (Kral, 2013). U potkanů jednostranně ohlušených na počátku života se objevuje výrazná asymetrie kochleárních jader, přičemž je objem ipsilaterálního CN redukován, a kontralaterální CN není ovlivněno (Zheng et al., 1998).

2.3. Jednostranná porucha sluchu

Asymetrická percepční porucha sluchu (ASNHL – asymmetric sensorineural hearing loss, zkráceně AHL, její extrémní formou je jednostranná hluchota, single-sided deafness – SSD) je poměrně významně hendikepující postižení, které způsobuje zhoršení orientace v prostoru a schopnosti rozumění řeči zejména v šumu. ASNHL způsobuje nezvratné změny ve zpracování akustického signálu ve sluchovém systému na různých

úrovních sluchové dráhy. Centrální změny spojené s ASNHL jsou částečně způsobené plasticitou CNS a lze je dle časového průběhu rozdělit na časné (ve většině případů se jedná o změny chemické – množství neurotransmiterů a funkční – rozdílný objem aktivace kůry) a pozdní (funkční – změna zapojení asociovaných oblastí – „rewiring“ a morfometrické – atrofie). K jednostrannému percepčnímu poškození funkce může docházet v různých etážích sluchové dráhy. Nejčastější je příčina periferní v úrovni hlemýždě nebo sluchového nervu. Méně časté jsou centrální příčiny, které mohou být lokalizovány od kmenových struktur přes mezimozek až po sluchovou kůru.

Etiologické spektrum AHL (asymmetric hearing loss) je široké. Vrozená AHL/SSD, která není spojena s patrnou zevní malformací, bývá diagnostikována náhodně, případně v rámci novorozeneckého screeningu. Postlingvální AHL/SSD dělíme podle časového průběhu na akutní a chronickou. Náhlá ztráta sluchu (SSNHL, sudden sensorineural hearing loss) se může vyskytovat samostatně nebo ve spojitosti s tinitem a poruchou rovnováhy. Je definována jako vzestup sluchové prahu minimálně o 30 dB na 3 sousedních frekvencích během 72 hodin. Nejvyšší incidence je v 5. a 6. dekádě věku. Oboustranné postižení je extrémně vzácné. V nadpoloviční většině je příčina nejasná. Důkladná metaanalýza (Chau et al., 2010) ukazuje, že vzniká zejména na podkladě infekce (lymeská borelióza, toxoplazmóza, syfilis, virová onemocnění: varicella zoster, herpes simplex, enterovirus, influenza). Druhými nejčastějšími jsou příčiny otologické (počátky manifestace Mèniérovoy nemoci nebo otosklerózy, i mírná traumata). Následují poruchy cévní a hematologické (embolie, tranzitorní ischemická ataka, srpkovitá anémie, makroglobulinémie a subdurální hematom). Dále neoplázie zastoupené vestibulárním schwannomem (VS), meningeomy, cévními malformacemi, glomus tumory nebo spinocelulárním karcinomem a autoimunitní choroby (Coganův syndrom, systematický lupus erytematodes, granulomatóza s polyangitidou). Více než polovina případů je však idiopatická. Za jednu z nejpravděpodobnějších příčin je považována ischemie vnitřního ucha. Tato teorie je postavena na časovém průběhu nemoci, který je velice podobný infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhodě. Je podezříváno také poškození labyrintu při námaze. Konkrétní důkazy se objevují v případě virové infekce (nové nebo její reaktivace). V sérech pacientů se SSNHL se standardně nachází zvýšené hodnoty protilátek cytomegalovirů, herpes zoster, herpes simplex a dalších virů. Přímým důkazem virové teorie jsou histopatologické nálezy u idiopatické SSNHL připomínající labyrinthitidy, provázené atrofií Cortiho orgánu, tektoriální membrány a stria vascularis

(Schuknecht & Donovan, 1986). MRI prokazuje zesílení signálu (jako potencionální projev zánětu) u 3-9% idiopatických SSNHL (Kano et al., 1994). V akutní fázi se postiženým obvykle podávají kortikoidy. Použití vazodilatancií a plazmaexpandérů má podle studií vedených na principu medicíny založené na důkazech nejistý efekt (Wei et al., 2013). Při selhání kortikoterapie je možné vyzkoušet oxygenoterapii v hyperbarické komoře. O sluch může náhle přijít i pacient po operaci nebo léčbě zářením.

Mezi chronickými poruchami sluchu, které si postižený zpravidla uvědomuje s odstupem od jejich počátku, rozlišujeme kochleární (s příčinou ve vnitřním uchu) a vzácnější retrokochleární léze. Léze mohou být způsobeny infekčními nemocemi, po meningitidách u dětí se sluchová porucha objevuje ve 31 % (Brookhouser et al., 1988), z toho u 30 % z nich je to asymetrická porucha a u 10 % jednostranná vada, stavy po iktech, nádory mostomozečkového koutu (typicky vestibulární schwannom) a degenerativními onemocněními, zejm. roztroušenou sklerózou, různé zdroje uvádějí, že sluchová porucha se objevuje u 4-10 % (Hellmann et al., 2011), bývá náhlá, jednostranná a v podstatě úplně se během několika měsíců upravuje. O vertebrogenní příčině AHL hovoříme ve spojitosti s vertebrobazilární insuficiencí (Hsu et al., 2016).

Mezi nádory předně asociované s jednostrannou poruchou sluchu patří schwannom VIII. hlavového nervu. VS je nejčastějším nádorovým onemocněním temporální kosti. Manifestuje se zpravidla jednostrannou percepční poruchou sluchu, poruchou rovnováhy anebo tinitem. Nezřídka jde o náhodný záchyt při provedení zobrazovací metody z jiné indikace. Pokročilá stádia provází známky nitrolební hypertenze. Terapeutický přístup se u různých skupin pacientů liší. Část je dlouhodobě obervována (wait&scan), část podstoupí stereoradiochirurgickou léčbu, která je sama o sobě ototoxická, a u části je provedeno chirurgické odstranění nádoru. K mikrochirurgické operaci se přistupuje u větších nebo rostoucích nádorů a též při snaze zachovat užitečný sluch u pacientů dosud dobře slyšících (Betka et al., 2014). Nicméně při operaci dochází v 90 % ke vzniku jednostranné hluchoty z důvodu poškození sluchového nervu. Pacienti před i po chirurgickém odstranění schwannomu VIII. hlavového nervu představují optimální model asymetrické sluchové vady pro identifikaci plastických změn v oblasti sluchové kůry a jejich časového průběhu.

Významnou skupinu s asymetrickou, byť obvykle ne čistě percepční vadou sluchu, tvoří pacienti s otosklerózou. Otoskleróza je dědičné onemocnění, jehož podstata spočívá v novotvorbě kostní tkáně třmínku a kostěného labyrintu vnitřního ucha. Vede ke

zhoršení pohyblivosti třmínku a převodu zvukových vibrací. Nezřídka je postižení pouze jednostranné. Chirurgická léčba u této skupiny obvykle způsobí radikální zlepšení sluchu (Souza et al., 2016).

2.3.1. Výzkum důsledků asymetrické poruchy sluchu u zvířat

Vliv jednostranné sluchové poruchy zkoumají četné studie prováděné u lidí i na zvířecích modelech. Výsledky zvířecích experimentů ukazují rozsáhlé změny v různých úrovních sluchové dráhy, které se liší na základě vztahu k postiženému uchu (ipsi - vs. kontralaterální). Jako model jednostranné hluchoty slouží v současných studiích nejčastěji potkani, morčata nebo činčily. Metody ohlušení se různí. Od intratympanální injekce ototoxické látky (kanamycin, gentamicin, neomycin) přes labyrintektomii nebo embolizaci kochleárních cév po navození akustického traumatu. Dostupné jsou různorodé metody – imunohistochemie, mikroskopie, spektrometrie, genetická analýza.

Po lézi kochley se zmenšuje velikost ventrálního CN a dorzálního CN ipsilaterálně, kontralaterální sluchová jádra zůstávají prakticky nezměněna (Jakob et al., 2016). Vzestup cholinacetyltransferázy (ChAT, enzym přítomný v cholinergních synapsích) a růstového proteinu 43 (membránový fosfoprotein spjatý s růstem a plasticitou) se objevuje v CN na ohlušené straně pravděpodobně jako známka plasticity sluchového systému (Meidinger et al., 2006). Protein 43 je výrazně exprimován i v obou SON (Michler & Illing, 2002). Při periferním ohlušení dochází v synapsích mezi dorzálním CN a AN k redistribuci podjednotek AMPA receptorů (skrze které glutamát zprostředkovává rychlou excitační transmissi ve sluchovém systému) také oboustranně, nejen na straně léze (Rubio, 2006). Poškození kochley snižuje aktivitu vláken sluchového nervu. Při použití elektrofyziologických metod (sluchové potenciály) je aktivita v kontralaterálním IC a sluchové kůře naopak zvýšena. Takto se projevuje omezení inhibičních vstupů i kompenzující regulace při snížení množství vjemů z kochley (Salvi et al., 2000). Po labyrintektomii se však snižuje neurotransmise (stanovená dle přítomnosti GlyR α 1 – α 1 podjednotky glycinergního receptoru a GAD67 – dekarboxylázy kyseliny glutamové) v jádrech IC oboustranně. To odpovídá snížení inhibice v IC. Po stimulaci kochleárním implantátem (CI) se neurotransmise opět zvyšuje, tedy inhibiční vliv sílí. Toto zjištění má význam pro terapii jednostranné hluchoty provázené tinitem (Argence et al., 2008). Při vyšetření PET se objevuje snížená aktivita IC a sluchové kůry kontralaterálně ke straně léze (Hsu et al., 2009). V ipsilaterálním CN a kontralaterálním IC je snížená exprese Rab3A

GTPázy (spojované s inhibiční neurotransmisí a regulací nesynaptické exostózy vezikul). Její aktivační protein je redukován ipsilaterálně v CN, což naznačuje, že snížená inhibice neurotransmise a zvýšená excitabilita membrán přispívají ke zvýšené spontánní aktivitě neuronů v mozkovém kmeni při jednostranné hluchotě (Dong et al., 2009).

Vrozená hluchota působí změny již během vývoje sluchového systému. U koček s vrozenou jednostrannou poruchou byla při snímání korových potenciálů z primární AC ipsilaterální ke slyšícímu uchu zjištěna masivní reorganizace (Kral et al., 2013). Zatímco u symetrického sluchu se objevuje větší a rychlejší odpověď v kontralaterální hemisféře, zde byly větší amplitudy a kratší latence ipsilaterálně ke slyšícímu uchu, přestože kontralaterální ucho částečně zachovaný sluch má. K tomuto jevu, tzv. aurální preferenci ale dochází v závislosti na synaptogenezi jen v určité kritické periodě. Toto zjištění může mít klinický dopad při plánování CI, která by měla být provedena, než se obě hemisféry zaměří pouze na jedno ucho.

2.3.2. Výzkum důsledků asymetrické poruchy sluchu u lidí

Metodika studií u lidí se z pochopitelných důvodů liší. Její hlavní nástroj představuje magnetická rezonance (MRI). Při ní je měřeno napětí indukované interakcí magnetických momentů a magnetického pole. Zjednodušeně je velikost naměřeného napětí závislá na poloze a typu tkáně, výsledný stupeň šedi v obraze nelze považovat za absolutní číslo, pouze za relativní ve vztahu ke stupňům šedi z okolních tkání. Dle vyšetření funkční MRI (fMRI), které popisuje změnu mozkové aktivity na základě poměru koncentrace hemoglobinu a deoxyhemoglobinu (blood oxygenation level dependent, BOLD), převažuje u symetricky slyšících dobrovolníků kontralaterální aktivita kůry (ve vztahu ke zvukem stimulovanému uchu). U pacientů s jednostranným postižením se objevuje vyváženější bilaterální odpověď kůry na monoaurální stimulaci (do slyšícího ucha) a výrazně menší lateralizace (Scheffler et al., 1998). Obdobné výsledky předkládají i další autoři (Bilecen et al., 2000), (Schmithorst et al., 2005). Rozdíly se objevují i mezi jednotlivými ušima. Při důkladnějším rozdělení sluchové kůry vykazují osoby s levostrannou ztrátou sluchu při stimulaci pravého ucha v ipsilaterální (pravé) hemisféře větší aktivitu ve sluchových oblastech (primární kůře a okrajových oblastech) ve srovnání se symetricky slyšícími kontrolami. U osob s pravostrannou hluchotou se ale při stimulaci levého ucha objevuje nižší aktivita pouze v dorsální části primární kůry a okrajových oblastech, což naznačuje, že ztráta vjemů z levého ucha zasahuje sluchový systém méně

(Burton & Uchanski, 2012). U skupiny dětí s pravostrannou hluchotou nevede sluchová stimulace k aktivaci oblastí zaměřených na pozornost (prefrontální kůra oboustranně, mediální frontální kůra), naopak u levostranné hluchoty dochází k oboustranné aktivaci asociovaných zrakových oblastí (Propst et al., 2010).

Ve studiích je používána i fMRI v režimu „resting state“, tedy klidová fMRI. Jde o modifikaci zkoumající dané oblasti, aniž by se subjekt soustředil na plnění nějakého úkolu. Snímá se spontánní aktivita z různých částí mozku a je korelována v čase. Ve srovnání se symetricky slyšícími jedinci měla skupina vpravo i vlevo neslyšících vyšší aktivitu v levém posteriorním operculu. Jde o oblast zapojenou ve zpracování jazyka, řeči, sluchu a druhotně v somatosenzorice a motorické funkci, která leží blízko regionu spojovaného se zvukovou a pracovní pamětí. Toto lze interpretovat tak, že jedinci s AHL potřebují o poslouchaném slovu více přemýšlet a proto se u nich objevuje zesílení příslušných spojů (Tibbetts et al., 2011). U skupiny dospělých s vestibulárním schwannomem (vyrovnaný počet vpravo i vlevo) byly ve srovnání s kontrolními subjekty popsány rozdíly v regionální homogenitě. Jedná se o reprezentaci spontánní nervové aktivity konkrétního voxelu ve srovnání s okolními voxely, což vypovídá o spolupráci daných regionů. Byla sledována v korových oblastech včetně levého parahippocampu (struktura zásadní pro organizovanou síť oblastí zapojených do mozkové aktivity pozorovatelné v klidovém stavu), pravé anteriorní insulární kůry (klíčové místo senzorické integrace a kognitivní řídicí sítě) a sulcus calcarinus bilaterálně (senzorická oblast). Homogenita byla v případě pacientů vyšší v insule a parahippocampu a nižší v sulcus calcarinus. To potvrzuje předchozí zjištění o reorganizaci mozku po sluchovém postižení, konkrétně plastické změny zahrnující vyšší nervovou činnost (adaptace kognitivních schopností na snížení sluchového signálu) a nefunkční reorganizaci v senzorické kůře (Wang et al., 2014).

Ke sledování změn bílé hmoty je nejčastěji používána metoda zobrazení tenzorů difuze (DTI), která zachycuje anizotropii pohybu molekul vody ve tkáních. Nejčastěji sledovanými parametry jsou frakční anizotropie (FA; hodnoty 0 až 1, přičemž 0 znamená isotropii – pohyb je neomezen, hodnoty blízké 1 naopak pohyb jenom v jednom směru, např. podél vláken sluchové dráhy) a průměrná difuzivita (MD; která měří průměrný pohyb molekul vody ve tkáni, čím je hodnota vyšší, tím méně omezený je pohyb). K jejím složkám patří radiální a axiální difuzivita. Zvýšení MD může znamenat např. ztrátu neuronů. U osob s AHL se objevila nižší FA a vyšší radiální difuzivita v kontralaterálním LL a IC ke straně hluché. Axiální difuzivita a MD zůstaly stejné (Lin et al., 2008). Obdobné

byly i výsledky další studie (Wu et al., 2009). V novější studii se u dětí s AHL projevovala nižší FA v levém LL, jinak ale zůstávaly asymetrie v bílé hmotě zachovány jako u kontrol s fyziologickým sluchem. Dále byla popsána korelace parametrů DTI v mnoha oblastech mozku se školními výsledky. Autoři vyvozují, že AHL ovlivňuje mikrostrukturální integritu oblastí, které mají pravděpodobně i jiné funkce než jenom percepci a zpracování sluchové informace. Absence očekávaných rozdílů v bílé hmotě je podle nich důsledkem kompenzatorní plasticity, která umožňuje strukturám přijímat informace ze slyšícího ucha (Rachakonda, 2014), (Vos et al., 2015). Různorodé výsledky mohou být dány několika faktory – rozdíly ve věku testovaných osob, ve straně postižení, úrovni sluchového postižení nebo použitých statistických metodách.

Ke sledování morfometrických změn jsou používány strukturální T1/T2 vážené obrazy. Měřítkem jsou změny tloušťky, povrchu i celkového objemu zejména šedé hmoty (grey matter volume, GMV). Tato metoda byla například použita ke zjištění prevalence nepřítomnosti n. cochlearis v případě dětí postižených různým stupněm AHL (Clemmens et al., 2013). Pravostranná AHL vede ke snížení GMV v oblastech posteriorního gyrus cinguli a precuneu oboustranně, v levém gyrus temporalis a v pravém gyrus parahippocampalis a gyrus ligualis. Zmiňované oblasti nejsou jenom součástí sluchového systému, ale i oblasti nesluchové, účastníci se funkcí zrakových, paměťových, jazykových nebo prostorového vnímání. Tyto nálezy by mohly sloužit jako strukturní korelát pro funkční změny pozorované u pacientů s AHL při provádění fMRI. Metoda MR spektroskopie (MRS) byla zatím v případě AHL používána spíše zřídka. Umožňuje kvantifikaci metabolitů a neurotransmiterů ve tkáni. U pacientů s vestibulárním schwannomem se v Heschlově závitě kontralaterálním k tumoru objevuje nižší aktivita N-acetylaspartátu a kreatinu, což svědčí pro neuronální poškození a snížení energetického metabolismu (Kilicarslan et al., 2014).

Na první pohled se zraková dráha může jevit jako systém analogický systému sluchovému. Podle aktuálních zjištění ale monokulární deprivace vede k supresi vjemů z horšího oka ve zrakové kůře bilaterálně a na rozdíl od sluchové kůry dochází k výrazné reciproční inhibici a druhotně se zhoršuje ostrost oka (Daw, 2009). Monokulární deprivace může vést až k centrální jednostranné slepotě.

Interpretaci výsledků studií prováděných na lidských subjektech ztěžuje fakt, že se vzájemně značně liší ve věku osob, příčině ohluchnutí, době jeho trvání a úrovni postižení (Svobodova et al., 2019). Zásadní a nezpochybnitelná jsou již dnes zjištění, že AHL

ovlivňuje sluchové i nesluchové korové oblasti a specifický sluchový deficit může dopadat i na multimodální oblasti mozku a jejich propojení. Výsledky několika studií popírají existenci striktně unimodálních korových oblastí a předkládají koncept multimodálních interakcí mezi jednotlivými oblastmi kůry (Schmithorst et al., 2014).

2.3.3. Vliv na percepci řeči a zpracování zvuků

Pacienty s jednostrannou poruchou sluchu v běžném životě nejvíce limituje zhoršené porozumění řeči. To je způsobeno absencí několika procesů, které jsou přítomné u bilaterálního slyšení. Zaprvé se jedná o efekt akustického stínu hlavy. Díky němu je vzhledem k rozdílné době dopadu zvukové vlny a rozdílné intenzitě zvuku v každém uchu prezentován jiný poměr signálu k hluku (signal to noise ratio, SNR). Zadruhé se sluchový systém při percepci zaměřuje na stranu pro něj výhodnější. Potlačení hluku v centrálních etážích sluchové dráhy neboli „sqelch“ efekt zlepšuje SNR díky percepci z ucha s horším SNR (při rozdílné poloze zdroje řeči a zdroje hluku). Zatím není vysvětleno jak, ale centrální sluchové oblasti dokážou hluk z hůře slyšícího ucha použít k částečnému odhlučení signálu v uchu s lepším SNR. Zatřetí se jedná o binaurální sumaci. Ta nastává, když je zdroj zvuku (řeči i šumu) ve stejném místě a do obou uší přichází simultánně stejný signál. Dochází k centrálnímu zesílení poslouchaného zvuku. Sqelch efekt a binaurální sumace vyžadují ke svému uplatnění centrální integraci z obou stran. Naopak akustický stín hlavy může fungovat i monoaurálně.

Mnoho autorů sledovalo vliv jednostranné poruchy na percepci řeči. Přesné protokoly jimi prováděných testů se liší, většinou ale nejsou srovnávány výsledky jednostranně sluchově hendikepovaných se zdravými kontrolními subjekty. V následujících studiích byly vždy srovnávány výsledky pacientů před operací a po kochleární implantaci (CI) na neslyšícím uchu. Zlepšení percepce řeči v tichu bylo popsáno téměř ve všech pracích. Interpretace výsledků řeči v šumu je obtížnější, ale po metaanalýze je i v tomto případě znát kladný efekt CI (Blasco & Redleaf, 2014). CI zlepšuje také lokalizaci zdroje zvuku v prostoru, někteří implantovaní pacienti dokonce lokalizují prakticky jako zdraví jedinci (Loiselle et al., 2016). V další studii byly audiologické testy prováděny na implantovaném uchu, při slovní audiometrii bylo kontralaterální ucho maskováno nebo ucpáno. Při slovní audiometrii v šumu používali pacienti obě uši při poslechu z volného pole (Sladen et al., 2017). Tři měsíce po operaci se u pacientů výrazně zlepšilo porozumění slovům a celým větám v tichu. Další zlepšení mezi 3. a 6. měsícem již

signifikantní nebylo. Rozumění řeči v šumu se během šesti měsíců prakticky nezlepšilo. Výsledky implantovaného ucha u pacientů s jednostrannou poruchou sluchu byly dokonce horší než u pacientů oboustranně hluchých. Nejspíše proto, že pacienti s jedním funkčním uchem nadále inklinovali k upřednostňování ucha, které registrovalo zvuk v režimu pro člověka přirozeném (Holden et al., 2013). Ve studii se ale objevila řada metodických nedostatků – zahrnovala dospělé i děti s různou etiologií sluchové vady trvající různě dlouhou dobu. Studie probíhala ve dvou centrech a v každém experimentátoři používali jinou metodu ohlušení kontralaterálního ucha. Počet účastníků byl poměrně nízký (23, ne všichni absolvovali protokol v plném rozsahu). Sledování pacientů probíhalo jen šest měsíců po operaci, je možné, že výraznější změny nastanou v průběhu několika let. V další studii se některé parametry, které nevykazovaly změnu za 12 měsíců po CI, zlepšily 36 měsíců po operaci (efekt binaurální sumace, subjektivní vnímání hodnocené prostřednictvím dotazníku) (Mertens et al., 2015).

2.3.4. Specifika dětského věku

Člověk se nerodí s dokonalým sluchem – musí se mu naučit. Přestože kochlea je vyvinuta už ve 23. týdnu gestace, trvá téměř další dekádu, než je kompletně dokončen vývoj sluchového systému, než zcela dozraje schopnost přijmout a zpracovat sluchovou informaci (Johnson, 2000). K tomu je zapotřebí směrového slyšení. Bez něj chybí akustický stín hlavy a řeč je obtížně odlišována od šumu v pozadí. Zhoršuje se schopnost lokalizace zdroje zvuku v prostoru. AHL může u dítěte omezit jeho verbálně-kognitivní, lingvistický a sociální vývoj (Watier-Launey et al., 1998). Již téměř před čtyřiceti lety byl u jednostranně sluchově postižených dětí popsán horší školní prospěch (Bess & Tharpe, 1986). Při dnešním stylu výuky je komplexní sluchová funkce ještě významnější – hodiny nespočívají jen v přednesu učitele u tabule, ale je trendem používat nové metody jako práci ve dvojicích nebo skupinách. Tím se přirozeně zvyšuje míra hluku ve třídě. V minulosti byla porucha zjišťována většinou až u (před)školních dětí, dnes je díky vyšetření otoakustických emisí v novorozeneckém věku možné vyslovit podezření podstatně dříve. Děti s jednostrannou poruchou sluchu nepoužívající sluchadlo mají při audiologickém vyšetření ve srovnání se skupinou uživatelů sluchadla kromě sluchového prahu horší výsledky v rozlišování frekvence, porozumění řeči v tichu i šumu a směrovém slyšení (Rohlf, 2017). Vývoj řeči je u nich opožděn (Lieu et al., 2010). Již děti s lehkou a středně těžkou jednostrannou poruchou sluchu (ztráta 30-40 dB) profitují z užívání

sluchadla a v ideálním případě by ho měly začít používat do konce prvního roku života (Rohlf, 2017). U implantovaných dětí platí, že čím dříve byla implantace provedena, tím menší opoždění ve vývoji řeči a jazyka se objevuje (Attaway et al., 2015).

2.3.5. Terapeutické možnosti

Na rozdíl od převodní poruchy sluchu, kdy jsme schopni nabídnout operační léčbu, u percepčních poruch sluchu se většinou jedná o nechirurgickou rehabilitaci pomocí sluchadel. Jednostrannou poruchu lze korigovat pomocí sluchadla CROS (contralateral routing of a signal), které převádí signál z postiženého do lépe slyšícího ucha. Z implantabilních systémů se typicky používají systémy pro kostní vedení BAHD (bone anchored hearing device). Jde o metodu vhodnou v případě, že je dostupná intaktní kost (Boucek et al., 2017). V posledních letech přichází možnost použití aktivních středoušních implantátů, v případě těžkých poruch sluchu až hluchoty je zlatým standardem kochleární implantace. Obnovení binaurálního slyšení je možné, ale proces trvá několik let. V neposlední řadě se objevuje příznivý nepřímý efekt kochleární implantace u pacientů s AHL trpících zároveň tinitem. Většina pacientů po CI subjektivně tinitus hodnotí jako méně obtěžující. Tento efekt nebyl dosud přesně vysvětlen. Současná představa je taková, že CI zvyšuje aferentní stimulaci a kompenzuje tak příčinu tinitu (Arts et al., 2012).

CROS a BAHD umožňují detekovat signál z postiženého ucha, ale plně binaurální slyšení nenahrazují, protože mozek nakonec stále přijímá informace jenom prostřednictvím jednoho slyšícího ucha. Sluch postiženému uchu navrací pouze kochleární implantát. Je to jediná implantabilní metoda, která alespoň částečně obnovuje princip binaurálního slyšení (Aksenovova et al., 2023). V České republice byla jednostranná hluchota zařazena mezi indikační kritéria ke kochleární implantaci v roce 2019.

2.4. Presbyakuze a tinitus

2.4.1. Presbyakuze

Nejčastější poruchou sluchu v populaci je presbyakuze neboli stařecká nedoslýchavost. Do jisté míry se jedná o fyziologický proces (Syka, 2016). Postižení sluchu je sensorineurálního typu a začíná na vysokých frekvencích (2 kHz). S celosvětově se prodlužující průměrnou délkou života (Su et al., 2017) se zvyšuje prevalence

presbyakuze. Asi 30 % mužů a 20 % žen má sluchovou ztrátu nad 30 dB ve věku 70 let, 55 % mužů a 45 % žen ve věku 80 let (Roth et al., 2011). Ve věkové skupině 80-89 let je to 75-80 % populace (Agrawal et al., 2008). Presbyakuze s významnou frekvencí vede k depresi, úzkosti a sociální izolaci postižených (Parham et al., 2011) a představuje ekonomické břemeno (Simpson et al., 2018).

Etiologie je multifaktoriální. Mezi rizikové faktory řadíme ischemické změny provázející aterosklerózu, hypertenzi, diabetes mellitus, obezitu a kouření (Cruikshanks et al., 1998), (Uchida et al., 2010), dále expozici hluku a genetická predispozice (Groh et al., 2013). Presbyakuze byla dlouhou dobu považována za důsledek patologických procesů na úrovni sluchové periferie, tedy vnitřního ucha a sluchového nervu. Její základní typy byly tradičně vymezeny Schuknechtem, zahrnovaly senzoryckou, neurální, metabolickou a mechanickou presbyakuzi (Schuknecht & Gacek, 1993). Senzoryckou poruchu charakterizuje ztráta funkce vláskových a podpůrných buněk v oblasti bazálního závitu. Neurální typ je důsledkem úbytku vláken a buněk spirálního ganglia. Snížení schopnosti stria vascularis udržovat specifické složení endolymfy a endolymfatický potenciál vede k presbyakuzi metabolického typu, zhoršená hybnost bazilární membrány a spirálního ligamenta způsobuje mechanický typ. O funkci sluchové periferie nejlépe vypovídá audiologické vyšetření tónová audiometrie.

V současnosti se více pozornosti dostává také centrálním změnám provázejícím presbyakuzi (Syka, 2002). Dopady poruch sluchové dráhy na centrálních úrovních jsou více patrné při vyšetření schopnosti časového zpracování a řečové funkce (Profant et al., 2019). Typicky nastává situace, kdy pacient slyší, ale nerozumí. Vznik centrální presbyakuze popisuje několik teorií (CHABA. Committee on Hearing, 1988). Centrální presbyakuzi dělí na přímou (porucha je lokalizována do centrálních etáží sluchové dráhy bez jiného na věk vázaného postižení), nepřímou (dopad periferních změn na centrální funkce) a způsobenou zhoršováním kognitivních funkcí ve stáří. Jednotlivé typy se mohou navzájem kombinovat.

2.4.2. Tinitus

Tinitus je druhou nejčastější patologií sluchu (Gates & Cooper, 1991). Termín znamená subjektivní percepci sluchového vjemu v situaci, kdy objektivní zdroj zvuku chybí. Prevalence v populaci nad 50 let je 21,4 % a koreluje s přítomností poruchy sluchu (Oosterloo et al., 2021), přestože může postihovat jedince s normakuzí (Epp et al., 2012).

Objevuje se u 90 % pacientů s percepční poruchou sluchu (Adrian, 2000). I v případě tinitu je předpokládáno poškození a degenerace na úrovni sluchové periferie i úrovni centrální. Dále k jeho vzniku a trvání přispívají procesy v nesluchových oblastech CNS (Profant et al., 2020).

Nejčastěji se setkáváme s idiopatickým subjektivním tinitem. Popisují se příčiny s původem ve sluchové dráze, cervikogenní, důsledky pobytu v hluku, ototoxických léků a interních onemocnění. Přesný popis patofyziologie tinitu však stále nebyl popsán. Ve starší populaci tinitus znesnadňuje rozumění řeči a detekci tónů v šumu (Bures et al., 2019). Také ovlivňuje kognitivní funkce (Andersson et al., 2000) a zvyšuje pravděpodobnost rozvoje deprese a úzkosti u postižených (Karaaslan et al., 2020). Vzácně se vyskytuje objektivní tinnitus, prevalence je 1 ‰ všech šelestů. Vyvolat ho mohou patologie vaskulárního systému, tiky a myoklony středoušních svalů a svalů měkkého patra, artróza čelistního kloubu nebo spontánní otoakustické emise.

2.4.3. Léčba presbyakuze a tinitu

Obecná preventivní doporučení zahrnují minimalizovat riziko vzniku kardiovaskulárních onemocnění, vyhnout se extrémně hlasitým zvukům a úplnému tichu, omezit kouření, omezit příjem soli a kávy, pravidelně se věnovat fyzické aktivitě, dodržovat spánkový režim a vyhýbat se stresovým situacím (Tunkel et al., 2014).

Kauzální léčba presbyakuze v současnosti není možná. Vada je senzorieurální, klasická chirurgická léčba tedy nemá efekt. Nejpoužívanější metodou je rehabilitace pomocí sluchadel. Cílem je zlepšení sluchové stimulace a převedení dostatečné informace do centrálních částí sluchové dráhy a kůry. Přestože se jedná o účinnou a bezpečnou metodu, jen asi jeden z pěti pacientů k ní adheruje (Salonen et al., 2013). Pro pacienty s významným stupněm presbyakuze již neovlivnitelným sluchadly může být chirurgickým řešením kochleární implantace.

Terapie tinitu se liší dle toho, zda se jedná o akutní či chronický stav, tedy trvajícím nad tři měsíce. Podle ostatních příznaků doprovázejících tinitus je dle aktuálních guidelines (Cima et al., 2019) doporučeno v případě akutní formy užití kortikosteroidů, hyperbarické oxygenoterapie a fyzioterapie, méně již betahistinu, vazodilatancií a dalších farmak. Hlavní a momentálně nejuznávanější metodou léčby chronického tinitu je psychologická terapie zejména formou kognitivně-behaviorální terapie. Jediným typem farmakoterapie je psychofarmakoterapie k potlačení emoční složky při obtěžujícím tinitu.

Je doporučena pouze u pacientů, kteří současně trpí depresí a úzkostí. Dále lze zvážit fyzioterapii, neurostimulační metody a využití sluchadel. Ta u pacientů se sluchovou vadou zmírňují percepci tinitu již samotnou korekcí sluchu, dále umožňují maskování tinitu. Mezi aktuálně užívané metody neurostimulace patří repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS), transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS) a bimodální terapie, při které jsou současně aplikovány zvuková a somatosenzorická stimulace prostřednictvím vibrací nebo transkutánní elektrostimulace.

2.4.4. Význam magnetické rezonance ve výzkumu presbyakuze a tinitu

I v případě výzkumu presbyakuze a tinitu u lidí představuje jeden z dominantních nástrojů vyšetření magnetickou rezonancí.

MRI morfometrie přinesla četná poznání v problematice presbyakuze. U starších jedinců s poruchou sluchu dochází k výraznějšímu poklesu objemu mozkové tkáně jako celku i jejích jednotlivých oblastí pravého spánkového laloku (horního, středního i dolního gyrus temporalis a parahipokampu) (Lin et al., 2014), další studie provedená naším pracovištěm zachytila u stejného typu účastníků pokles objemu Heschlova gyru (HG), planum temporale (PT) a gyrus frontalis superior, nikoli však v primární zrakové kůře (V1) (Profant et al., 2014). V novější studii byly pak zkoumány i oblasti limbického systému (přední insula – Ins, amygdala – Amg a hipokampus – HP) a efekt tinitu (Profant et al., 2020). Objem všech korových oblastí s rostoucím věkem klesal, efekt na lateralitu nebyl přítomen. Pokles byl rychlejší v HG, PT a insule ve srovnání s parahipokampem. Tinitus byl provázen jen hraničním poklesem objemu insuly a vedl k nárůstu objemu amygdaly a hipokampu, zatímco na sluchové oblasti měl minimální vliv. Jiná práce popisovala vztah mezi presbyakuzí a funkčním postižením (Belkhiria et al., 2020). Atrofie insuly, amygdaly a dalších spánkových oblastí byly spojovány s apatií a zhoršením řečových schopností.

Ve studii využívající fMRI naše pracoviště identifikovalo vliv presbyakuze na vyšší aktivitu odpovědí na akustické stimuly a dominantní aktivitu spánkového laloku na pravé straně (Profant et al., 2015).

Dle výsledků získaných pomocí MR spektroskopie byl u pacientů s presbyakuzí v AC popsán signifikantní pokles koncentrace glutamátu a N-acetylaspartátu a vzestup koncentrace laktátu v podskupině s těžkou presbyakuzí (Ouda et al., 2015).

První studie používající DTI v zobrazení bílé hmoty subjektů se senzorineurální ztrátou sluchu přinesla výsledky zahrnující sníženou FA svazků procházejících skrze SON (Chang et al., 2004), LL a IC, velká heterogenita rekrutovaných účastníků však ztížila pozdější interpretaci výsledků. V další studii byly použitím stejné metody zjištěny pokles FA v dráze spojující LL a IC (Lin et al., 2008). Tyto změny nebyly potvrzeny pozdější studií v případě pacientů s presbyakuzí a tinitem, kdy autoři popisovali vzestup FA v několika oblastech mozku: fasciculus longitudinalis superior a inferior, tractus corticospinalis a dalších (Husain et al., 2011). Všechny změny byly přítomny pouze v pravé hemisféře. Další výzkum provedený na našem pracovišti v minulosti zkoumal změny v bílé hmotě zapříčiněné presbyakuzí. L1 parametr (axiální vektor) DTI dosahoval nižších hodnot v části sluchové dráhy nad IC vlevo, radiální vektory L2L3 nabyly vyšších hodnot v oblasti pod HG v případě účastníků s těžkou formou presbyakuze (Profant et al., 2014).

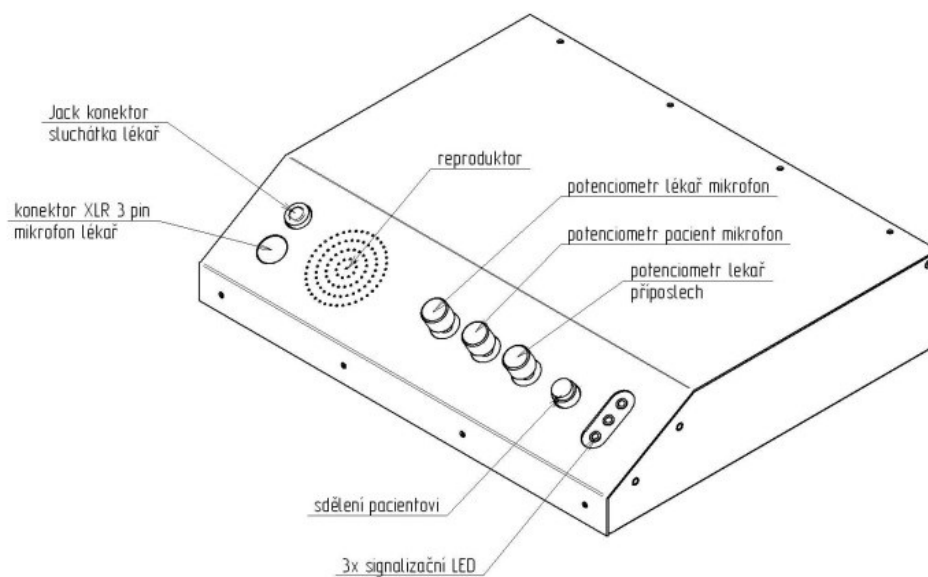
3. CÍLE

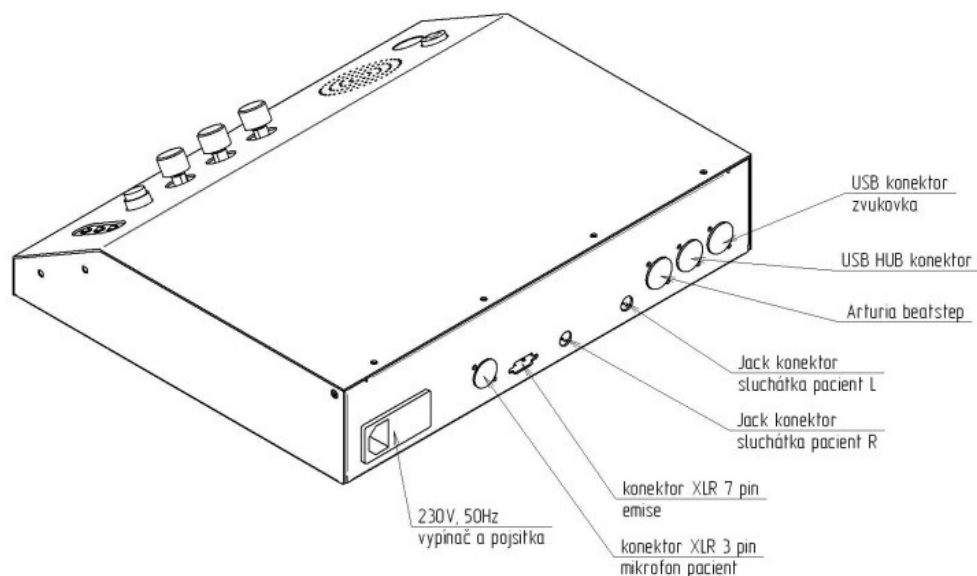
Sluch je zásadní nástroj smyslového vnímání člověka. Umožňuje integraci ve vnějším prostředí a ovlivňuje kvalitu života jedince (Syka et al., 1981). Velké množství vědecký prací bylo provedeno za účelem maximálního poznání s ním související anatomie a fyziologie, optimalizace vyšetření sluchové funkce, prevence vzniku patologie sluchu a léčby nedoslýchavosti a dalších otologických diagnóz (ASHA, 2006). Nejčastějšími onemocněními postihujícími sluch však zůstávají nedoslýchavost a tinitus (Gates & Cooper, 1991). Průměrná očekávaná délka života ve světové populaci se prudce zvyšuje a s ní pravděpodobnost vzniku sluchové vady podmíněné stárnutím (Beard et al., 2016). Výzkum sluchu je obecně považován za žádoucí z důvodu časté přítomnosti jeho patologie celopopulačně a potenciálního výrazného benefitu případné léčby pro řadu nedoslýchavostí nebo tinitem trpících pacientů.

Cílem audiologické části výzkumu bylo určit vliv AHL na zpracování zvukové informace s využitím souboru tradičních a nově vyvinutých testů. Výsledky vyšetření pacientů s asymetrickou percepční vadou sluchu měly identifikovat rozdíly funkce jejich sluchového systému v porovnání s normálně slyšícími jedinci odpovídajícího věku a sluchového prahu nepostižených uší.

V projektu bylo plánováno také srovnávat výsledky specializovaných vyšetření v závislosti na postižené etáži sluchové dráhy díky testování periferní i centrální složky sluchu zvlášť. Tato studie byla dále součástí širšího výzkumu, jehož konečnou ambicí je

v dlouhodobém horizontu zavedení vybraných nově vyvíjených audiologických testů do běžné praxe, zpřesnění klasifikace a diagnostiky poruch sluchu a zdokonalení možností rehabilitace a kompenzace (obr. 2).





Obr. 2: Vyvíjený experimentální audiometr k provádění nových audiologických testů.

Druhá část výzkumu probíhala za použití zobrazovacích metod. Fixel-based analýza (FBA) je inovativní subtyp magnetické rezonance relativně snadno využitelný v případě výzkumu u lidí. V době organizace a provádění studie na našem pracovišti nebyly publikovány žádné výsledky zkoumání bílé hmoty sluchové dráhy nebo drah pravděpodobně zapojených v etiopatogenezi tinitu získané fixel-based analýzou. Bylo bezpochyby atraktivní takovou studii vzhledem k dostupnosti metody a dostatečnému počtu potenciálních účastníků plánovat a realizovat.

FBA jsme tak využili k identifikaci změn v bílé hmotě vázaných na stárnutí. Zvoleny byly dráhy spojující colliculus inferior, Heschlův gyrus a planum temporale jako zástupci částí sluchové dráhy. Dále dráhy spojující centrální sluchové oblasti s limbickým systémem (anteriorní insula, hipokampus a amygdala). Též byl sledován rozsah ovlivnění těchto struktur nedoslýchavostí a tinitem.

4. METODIKA A STATISTICKÉ ZPRACOVÁNÍ

4.1. Soubor pacientů s jednostrannou poruchou sluchu

Vyšetřili jsme 25 pacientů s asymetrickou poruchou sluchu (průměrný věk: 50 ± 2.2 let, 13 mužů, 12 žen) a 24 normálně slyšících dobrovolníků (Svobodova et al., 2024). Ve skupině s AHL byla porucha sluchu ve 12 případech na levé a ve 13 případech na pravé straně. U všech pacientů byl příčinou poruchy nádor VIII. hlavového nervu, vestibulární schwannom. Všechny sluchové testy byly prováděny před jakoukoli aktivní léčbou nádoru. Pacienti sluchovou vadou v době provádění pokusů trpěli 18 měsíců až 6 let. Nikdo ze zúčastněných předtím neprodělal žádnou operaci uší nebo mozku, radioterapii ani chemoterapii. Dále nebyli do studie přijati pacienti s anamnézou traumatu hlavy, diabetu nebo nefropatie. Šest pacientů neudávalo tinitus, zbylých 19 pacientů tinitus mělo. Vyšetřovací protokol studie byl schválen Etickou komisí Fakultní nemocnice v Motole. Účastníci podepsali informovaný souhlas v souladu s Helsinskou deklarací.

Termín asymetrická porucha sluchu (AHL) je v případě této studie užíván pro jedince s normálním sluchem na jednom uchu a sluchovou vadou na uchu druhém. Interaurální diference sluchových prahů pacientů byla minimálně 20 dB na minimálně třech po sobě následujících frekvencích. Sluch postiženého ucha musel stále splňovat kritérium užitečnosti podle Gardnerovy-Robertsonovy klasifikace (Gardner & Robertson, 1988).

4.1.1. Současný standard audiologického vyšetření

K běžným audiologickým vyšetřením řadíme tónovou a slovní audiometrii, otoakustické emise (OAE), tympanometrii a výbavnost stapediálního reflexu, případně evokované kmenové potenciály (BERA, brainstem evoked response audiometry) a ustálené potenciály (SSEP – steady-state evoked responses). V současné době jsou nezanedbatelnou součástí vyšetřovacích metod v otologii také zobrazovací metody (Calkoen et al., 2018), (Tamplen et al., 2016). Dohromady hodnotí symetrii sluchu, míru sluchové ztráty, převodní a percepční složku sluchu, topiku příčiny sluchové poruchy. Poruchy sluchu mohou mít příčiny centrální i periferní, přesto se vyšetření většinou soustředí na periferní složku a méně rozlišují funkčnost periferní a centrální etáže sluchové dráhy. Rovněž současná klasifikace a diagnostika se často omezují pouze na sluchovou periferii.

U všech účastníků studie byla vstupně provedena otoskopie s případným odstraněním cerumina, kontrolou celistvosti bubínku a následující běžná audiologická vyšetření.

- Tónová prahová audiometrie – stanovuje sluchový práh, tedy nejnižší hladinu akustického tlaku signálu, která je schopna vyvolat sluchový vjem. Práh se určuje pro vzdušné a kostní vedení. Jako stimuly jsou využívány čisté tóny nejčastěji rozsahu 250–8 000 Hz. Jedná se o subjektivní metodu. Pomocí tónové audiometrie určujeme míru poškození sluchu a rozlišujeme typ sluchové vady (převodní, percepční, smíšená). V indikovaných případech lze uvážit provedení rozšířené varianty vyšetření do 16 kHz (Svobodova et al., 2022). Posuzuje funkčnost sluchové dráhy jako celku, jen těžce lze odlišit periferní a centrální (případně retrokochleární) lézi.
- Slovní audiometrie – přidává posouzení funkce centrálního systému v převodu jednotlivých zvuků na sluchový vjem, ten navíc probíhá i na podkladě sémantického zpracování (Kabatova & Profant, 2012). Cílem je posoudit nejen samotné slyšení, ale i rozumění řeči. Používají se soubory slov v sadách po deseti, nejčastěji víceslabičná slova. Sledovanými výsledky jsou zejména SRT (speech reception threshold – práh rozumění), kdy pacient rozumí 50 % slov ze souboru na dané intenzitě, a SDS (speech discrimination score – skóre rozumění řeči), které udává množství rozuměných slov při intenzitě běžné řeči (60 dB).
- Tympanometrie – je metodou impedanční audiometrie. Je založena na principu měření akustického odporu (impedance) převodního systému ucha. Při provádění tympanometrie je zevní zvukovod hermeticky uzavřen vyšetřovací sondou. Přístroj produkuje měřicí tón (standardně frekvence 226 Hz a intenzity 80 dB), akustická energie je dílem bubínkem vstřebávána a dílem převáděna řetězem středoušních kůstek do vnitřního ucha. Částečně je odrážena zpět do zvukovodu a toto množství jsme schopni změřit. Compliance (poddajnost) celého systému závisí na hmotě, elasticitě a tření celého systému. Impedance je obrácenou hodnotou compliance, její změny se projeví jako převodní sluchová vada. Výsledkem vyšetření je tympanometrická křivka neboli tympanogram. Nejpoužívanější klasifikací je klasifikace podle Jergera, která typy křivky dělí na A (norma), B (značí přítomnost tekutiny ve středouší, kalcifikaci nebo perforaci

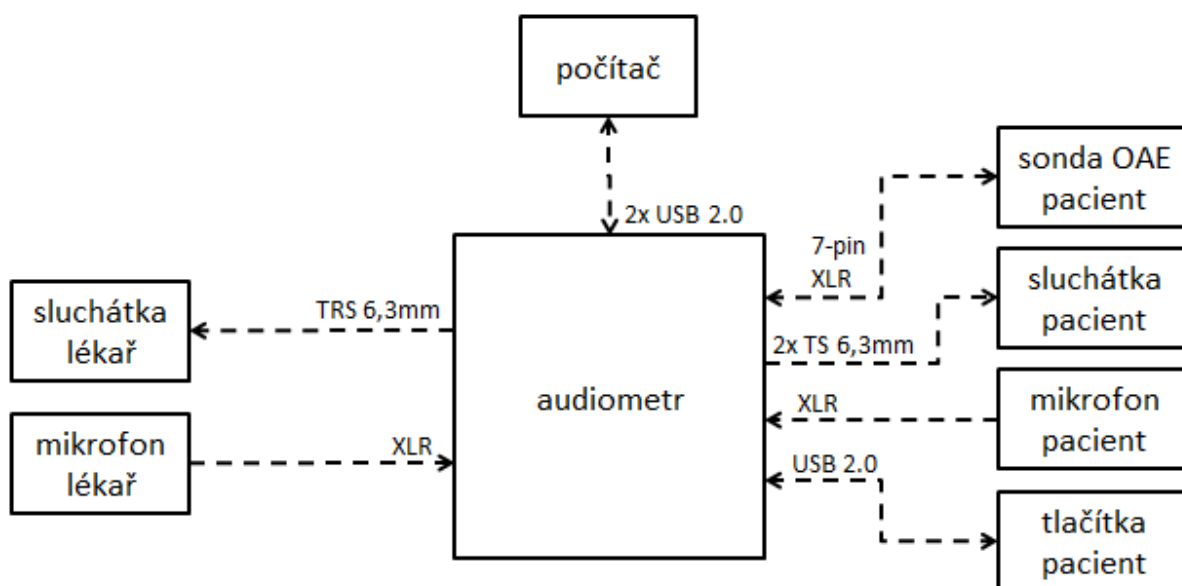
bubínku, obturaci zvukovodu) a C (vypovídá o podtlaku ve středouší). Jedná se o objektivní vyšetření (nevyžaduje aktivní spolupráci pacienta).

- Dle Gardnerovy-Robertsonovy škály používáme kombinaci průměru sluchového prahu na frekvencích 500 Hz, 1, 2 a 4 kHz (PTA, pure tone average) a SDS ke stanovení tzv. užitečnosti sluchu. Škála má 5 stupňů: stupeň I: PTA (dB): 0–30; SDS (%): 70–100, stupeň II: PTA (dB): 31–50; SDS (%): 50–69, stupeň III: PTA (dB): 51–90; SDS (%): 5–49, stupeň IV: PTA (dB): 91–max; SDS (%): 1–4, stupeň V: PTA (dB): bez reakce. Pokud PTA a SDS nekorelují dle škály, nález se hodnotí podle ukazatele s horším výsledkem. Stupeň I-III odpovídají užitečnému sluchu, sluch s postižením stupně III-V je hodnocen jako neužitečný.

4.1.2. Experimentální audiologická vyšetření

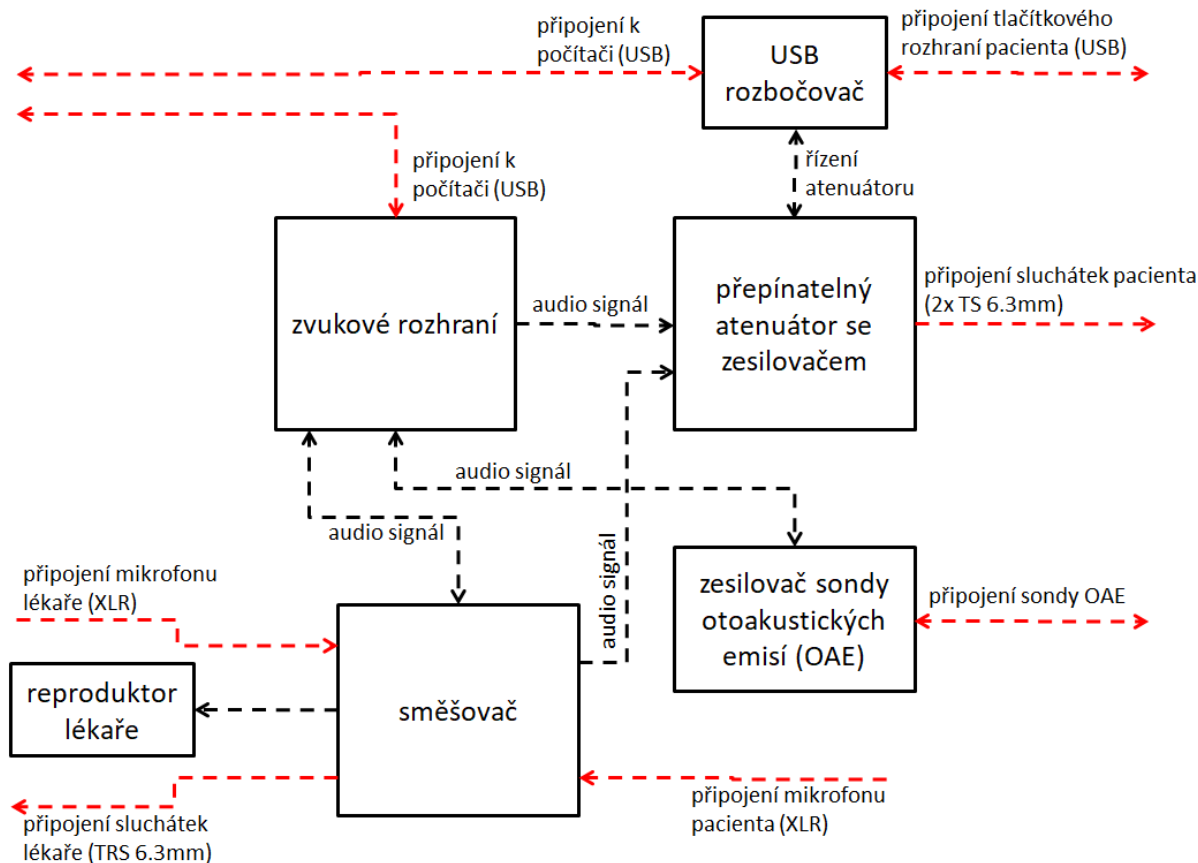
Po provedení rutinních audiologických testů byli rekrutováni vhodní účastníci, kteří splňovali ostatní kritéria přípuštění do studie. Poté podstoupili baterii experimentálních audiologických testů. Měření probíhala v profesionální audiologické komoře.

Tónová audiometrie do 16 kHz byla prováděna za použití vysokofrekvenčního audiometru Madsen Astera a vysokofrekvenčních sluchátek Sennheiser HDA 200. Ostatní testování probíhalo již prostřednictvím nově vyvíjené audiometrické platformy, uzpůsobené přímo experimentálním sluchovým vyšetřením (obr. 3). Je chráněna Úřadem průmyslového vlastnictví jako užitný vzor č. 32083. Byla používána ve spojení s vysokofrekvenčními sluchátky Sennheiser HDA 300. Detailní technický popis platformy udává (Bures et al., 2019).



Obr. 3: Měřicí aparatura – založená zčásti na komerčně dostupných komponentách, zčásti na nově vyvinuté elektronice.

Základními součástmi experimentálního audiometru jsou vysoce kvalitní zvuková karta (RME Fireface) a kompatibilní atenuátor s možností přizpůsobení funkce jednotlivým programům. Umožňuje též komunikaci mezi experimentátorem a vyšetřovaným subjektem díky mikrofonům. Odpovědi subjektu jsou zaznamenávány skrze uživatelsky přátelský panel s tlačítky (Arturia BeatStep). Procesy platformy jsou řízeny speciálně vyvinutým softwarem (Matlab). Kalibrace zařízení proběhla za dodržení norem ISO 389-5, ISO 389-8, ISO 8253-3 a IEC 60645-3 a využití arteficiálního ucha Brüel and Kjær 4153 (obr. 4). Baterie experimentálních audiologických testů zahrnovala následující testy sluchových schopností:



Obr. 4: Experimentální audiometr – schéma.

- Vysokofrekvenční tónová audiometrie (VFA) – sluchový práh byl stanoven s krokem 5 dB pro rozšířené frekvenční spektrum (od 125 Hz do 16 kHz, přesně pro frekvence 125 Hz, 250 Hz, 500 Hz, 750 Hz, 1 kHz, 1,5 kHz, 2 kHz, 3 kHz, 4 kHz, 6 kHz, 8 kHz, 10 kHz, 12,5 kHz a 16 kHz). Měření probíhalo zvláště v pravém a levém uchu. Pokud byl interaurální rozdíl prahů vyšší než 40 dB, bylo maskováno zdravé ucho. Parametr PTA16 byl vypočítán jako průměr ze všech frekvencí do 16 kHz, parametr PTA8 jako průměr frekvencí do 8 kHz.
- Tónová audiometrie v šumu – měřena pro tóny v rozsahu od 500 Hz do 8 kHz s krokem 2 dB na pozadí bílého šumu o intenzitě 60 dB SPL (sound pressure level, úroveň akustického tlaku) ve frekvenčním pásmu 0 – 22,05 kHz). Měření probíhalo zvláště pro pravé a levé ucho. Pomocí vyšetření měla být získána informace o nadprahových sluchových schopnostech a posouzena případná korelace výsledků s řečovou audiometrií v šumu (Ralli et al., 2019).
- Řečová audiometrie v šumu (speech in noise, SIN) – přesněji hodnotí zpracování řeči ve srovnání se slovní audiometrií v tichu. Podmínky vyšetření blíže imitují

situace běžného života, kdy k percepci řeči nedochází v odhlučněném prostředí. Byly použity sady po deseti jednoduchých větách o intenzitě 65 dB, které jsou zároveň maskovány šumem mnoha řečníků (babble-noise) o narůstající intenzitě s krokem 3 dB. Oba signály byly pouštěny simultánně do obou uší i do každého ucha zvlášť. Určuje se hladina šumu v dB SPL, při které bylo dosaženo 50 % srozumitelnosti.

- Interaurální difference pro časové (interaural time delay, ITD) a intenzitní rozlišení (interaural level difference, ILD) a jejich kombinace – stanovením parametrů ITD a ILD lze určit, do jaké míry AHL ovlivňuje základní binaurální interakce. Vnímavost k ITD navíc spolu s vyšetřením detekce pauzy v šumu (níže) vypovídá o podkorovém časovém zpracování akustických stimulů, zatímco vnímavost k ILD spolu s difference limen pro intenzitu (níže) udává informaci o podkorovém zpracování intenzity. Zjišťováním vzájemného vlivu časového a intenzitního parametru a hranice jejich vyrovnání (tedy prakticky vynulování) (Profant et al., 2019) lze stanovit význam parametrů ITD a ILD v procesu lateralizace, tj. vyhodnocení směru přicházejícího stimulu sluchovým systémem, a důsledky alterace zpracování ITD a ILD pro binaurální interakci osob s postižením AHL. Způsob provádění vyšetření byl odvozen z dřívější komplexní podoby (Profant et al., 2019). Vyšetřovaní poslouchali soubory kliků (10 kliků o délce trvání 100 μ s s frekvencí opakování 10 Hz a intenzitě 100 dB SPL). Do každého ucha přicházel stimulus o rozdílné intenzitě a/nebo s rozdílným zpožděním. Během měření byly hodnoty ITD a ILD nastavovány tak, aby jeden z parametrů vyvolával lateralizaci v jednom směru a druhý z parametrů vyvolával lateralizaci v opačném směru. Integrací těchto protichůdných informací sluchovým systémem docházelo k částečné nebo úplné kompenzaci a k lateralizaci a vjemu o směru přicházejícího zvuku z prostředku, zprava nebo zleva.
- Detekce pauzy v šumu (gap detection threshold, GDT) – jedná se o vyšetření hojně využívané v experimentální audiologii zvířat. Tři po sobě následující pauzy intervalu 150 ms v bílém šumu o intenzitě 70 dB byly prezentovány simultánně v obou uších a v každém uchu zvlášť. Určuje se hladina šumu v dB SPL, při které bylo dosaženo 50% záchytu pauz. Vypovídá o schopnosti časového zpracování tentokrát na úrovni samotné sluchové kůry (AC). Srovnání výsledku GDT (AC) a

ITD (podkorové a periferní oblasti sluchové dráhy) umožňuje rozlišit dvě úrovně zpracování časových parametrů zvuku.

- Diference limen pro intenzitu (difference limen of intensity, DLI) – jako stimulus byly použity pulzy bílého šumu o základní intenzitě 60 dB. Byly předkládány vždy dva pulzy o trvání 1 s, mezi nimi pauza 200 ms. Schéma se opakovalo každé 3 s. Stimuly byly prezentovány simultánně v obou uších. První pulz sloužil jako reference, intenzita druhého se měnila. Subjekt odpovídal, zda je ve srovnání s referenčním stimulem druhý stimulus jiné intenzity. Pozitivní i negativní odpovědi na dvojici pulzů o stejném rozdílu (např. ± 4 dB) byly zahrnuty do matematického zpracování, kdy bylo spočítáno procentuální zastoupení všech odpovědí „rozdílný“ pro dvojice pulzů o stejném rozdílu intenzity a hodnoty zpracovány pomocí Boltzmannovy funkce. Test zkoumá schopnost nadprahového rozlišení změny intenzity zvuku a současně případné projevy recruitment fenoménu.
- Frekvenční modulace (FM) – testuje schopnost zachytit změnu frekvence. Používány jsou stimuly, které jsou vnímány na podkladě časové informace, kterou nesou. Ale zatímco detekce FM s nízkou modulační frekvencí pravděpodobně závisí na časových parametrech stimulu, detekce stimulů s modulační frekvencí vysokou je závislá na transformaci FM na amplitudovou modulaci (AM) probíhající v kochleě (Moore et al., 2019). Výsledky studií na zvířatech naznačují rozdílné zpracování FM neboli „melodie“ mezi hemisférami (Bureš et al., 2021), (Rybalko et al., 2006). Tento test by tak mohl odhalit rozdíl ve zpracování stimulů v závislosti na tom, zda je postiženo pravé či levé ucho. Účastníkům byl předkládán tón o nosné frekvenci 1 kHz a intenzitě 60 dB frekvenčně modulovaný 2, 4, 8, 16 a 32 Hz. Prakticky probíhal tak, že účastníci si opět poslechli dva stimuly o trvání 1 s, mezi nimi byla pauza 200 ms. Schéma se opakovalo každé 3 s. Stimuly byly prezentovány simultánně v obou uších. Jeden ze stimulů byl modulovaný sinusovou funkcí, účastník odpovídal který. Test začínal s modulačním indexem 1 %, v závislosti na správnosti či nesprávnosti odpovědí se snižoval nebo zvyšoval. Všechna data získaná vyšetřením FM byla zahrnuta do matematické analýzy, jejíž výsledky udávají vnímavost k rozlišení FM na jednotlivých modulačních frekvencích. K charakterizaci celkové vnímavosti FM byla dále vypočítána průměrná hodnota ze všech vyšetřených frekvencí.

4.2. Soubor pacientů s presbyakuzí a tinitem účastníků se MRI studie

MRI studie se zúčastnilo 79 dobrovolníků, z toho 40 mužů a 39 žen ve věku 19–87 let, průměrný věk 49,9 let (medián 54 let) (Svobodova et al., 2024). Vyšetřovaní vykazovali normakuzi nebo sensorineurální poruchu sluchu a symetrický sluch (rozdíl sluchových prahů maximálně 20 dB na odpovídajících si frekvencích). Neměli chronické závrativé obtíže, neprodělali neurochirurgickou operaci nebo operaci ucha ani chemoterapii. Dále nebyli k zapojení se do studie připuštěni pacienti s anamnézou mozkového tumoru, úrazu hlavy, endolymfatického hydroopsu, diabetu nebo nefropatie.

V případě pacientů s tinitem se u nich šelest objevil před 6 měsíci a více. Udávali různou lokalizaci tinnitu – vpravo, vlevo i uprostřed neboli „v hlavě“. Vstupně zodpověděli dotazník THI (tinnitus handicap questionnaire) (Newman et al., 1996). Pomocí dotazníku byla hodnocena míra ovlivnění kvality jejich života tinitem, výsledek se může pohybovat od velmi mírného po katastrofický hendikep.

U žádného z účastníků nebyla přítomna kontraindikace provedení MRI. Vyšetřovací protokol studie byl schválen Etickou komisí Fakultní nemocnice v Motole a všichni účastníci podepsali informovaný souhlas.

Součástí vstupního vyšetření pacientů byly otoskopie a tympanometrie k vyloučení anatomické a funkční patologie zevního a středního ucha. Následovalo provedení vysokofrekvenční tónové audiometrie do 16 kHz. Byly stanoveny hodnoty PTA (průměr prahů pro 500 Hz, 1, 2 a 4 kHz) a PTAcopl (průměr prahů pro všechny vyšetřované frekvence do 16 kHz). Výsledné hodnoty byly porovnány s referenčními hodnotami sluchových prahů pro jednotlivé věkové skupiny získanými předchozím výzkumem na našem pracovišti (Jilek et al., 2014). Vzhledem ke striktně symetrickému sluchu rekrutovaných účastníků byly výsledky prahů obou uší průměrovány. Pacienti se sluchovým prahem spadající do dvojnásobku směrodatné odchylky populačního průměru byli považováni za fyziologicky slyšící, pacienti s vyšší elevací sluchového prahu tvořili skupinu s poruchou sluchu.

Účastníci byli rozděleni do 6 podskupin v závislosti na jejich věku, sluchovém prahu a přítomnosti tinnitu. Mladé kontroly (young controls, YC) s normakuzí (normal hearing, NH) a bez tinnitu (no tinnitus, NT), (Y-NH-NT) – 10 mužů a 15 žen ve věku 21-43 let, průměrný věk 27,9 let (medián 26 let).

Mladé kontroly s normakuzí a tinitem (tinnitus, T), (Y-NH-T) – 11 mužů a 4 ženy ve věku 19-50 let, průměrný věk 32,7 let (medián 30 let).

Starší subjekty (old, O) s normakuzí a tinitem, (O-NH-T) – 2 muži a 7 žen ve věku 61-74 let, průměrný věk 68,6 let (medián 71 let).

Starší subjekty s poruchou sluchu (HL – hearing loss) a bez tinitu, (O-HL-NT) – 9 mužů a 3 ženy ve věku 63-87 let, průměrný věk 73,9 let (medián 74 let).

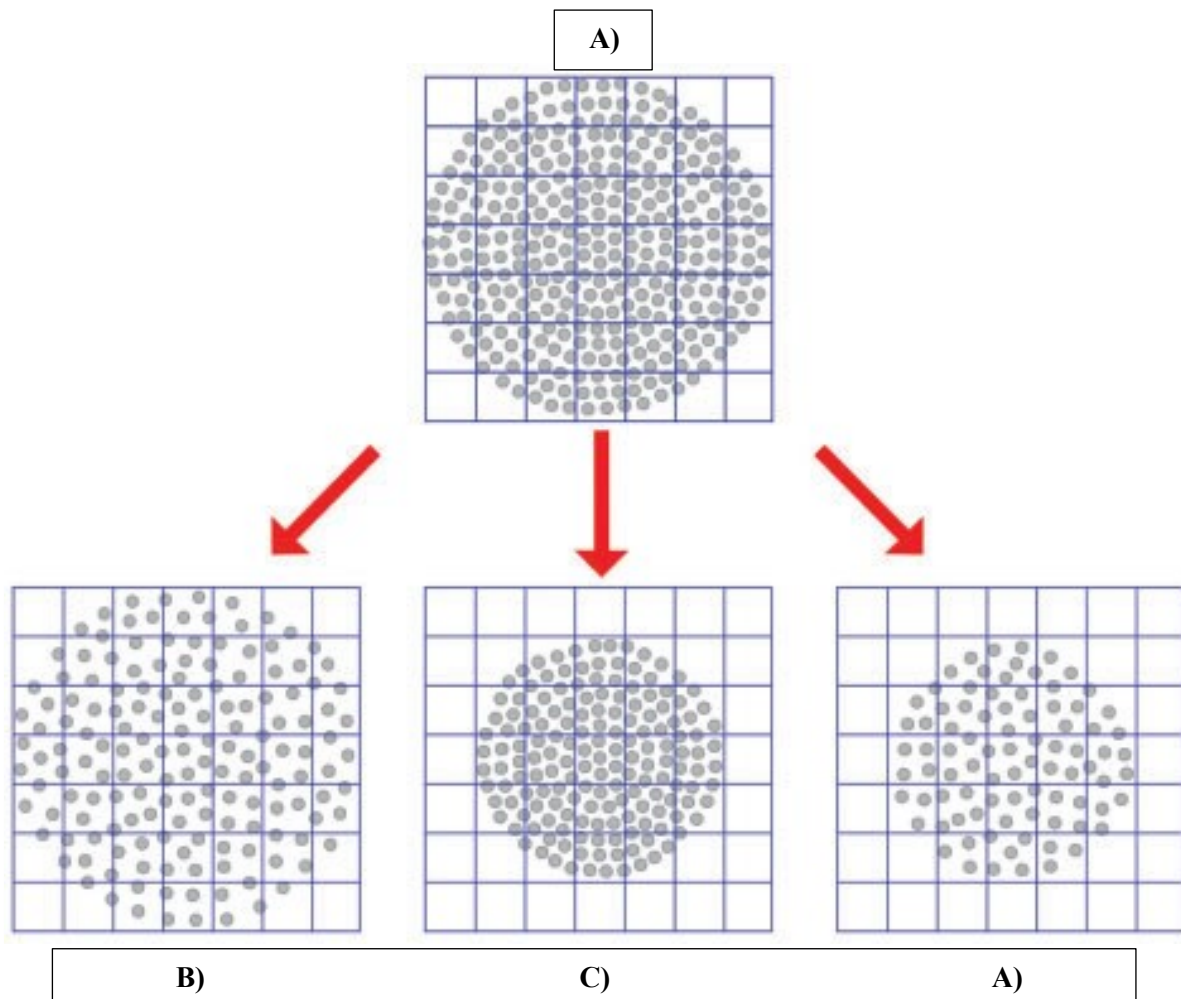
Starší subjekty s normálním sluchem a tinitem (O-NH-T) – 5 mužů a 7 žen ve věku 54-81 let, průměrný věk 66,2 let (medián 67 let).

Starší subjekty s poruchou sluchu a tinitem (O-HL-T) – 3 muži a 3 ženy ve věku 63-81 let, průměrný věk 68,5 (medián 67,5 let).

4.2.1. Fixel-based analýza

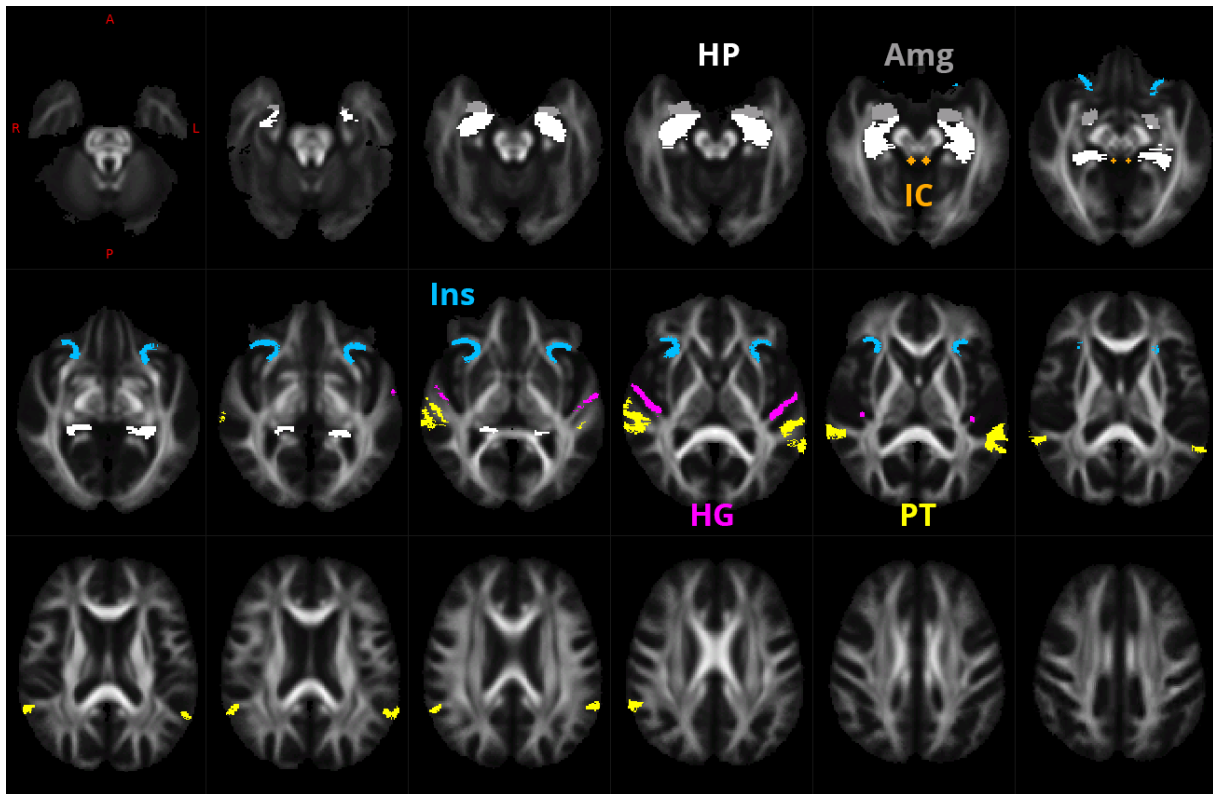
Magnetická rezonance založená na principu voxelů je stále populární zobrazovací metodou. Její využitelnost je ale v případě zobrazení bílé hmoty nižší než u šedé hmoty mozkové. Existují klasické strukturální MRI obrazy (T1, T2), pro studium bílé hmoty jsou velmi užitečné difuzně vážené obrazy (DWI – diffusion-weighted images). Poskytují informace o vlastnostech bílé hmoty. Tyto DWI můžeme zpracovat různými způsoby, např. vypočítat difuzní tenzor a jeho parametry, jako frakční anizotropii. Většina voxelů bílé hmoty je tvořena přispěním mnoha svazků vláken – nervových drah. Tyto podjednotky se nazývají „crossing fibres“, tedy „křížící se vlákna“, protože většina voxelů obsahuje více populací různě orientovaných axonů. Kvantitativní vyšetřování bílé hmoty založené na počtu voxelů tak není dostatečně specifické a jeho výsledky lze obtížně kvantifikovat. V nedávné minulosti došlo k vytvoření nové metody zpracování DWI, nazývané fixel-based analysis (FBA). Tato metoda magnetické rezonance využívá fixely (Raffelt et al., 2017). Termín fixel zavedli autoři k označení jednotlivé populace nervových vláken v rozsahu konkrétního voxelu. Matematický model umožňuje extrahovat parametry této populace. FBA kombinuje informace o makroskopické morfologii a mikroskopické denzitě vláken a charakterizuje kompletně bílou hmotu. Metoda fixel-based analýzy (FBA) umožňuje pro fixely stanovit metriky vypovídající o denzitě (fibre density – FD, což je parametr přímo úměrný celkovému intracelulárnímu průřezu axonů v daném fixelu) (Raffelt et al., 2012) a makroskopickém průřezu (fibre cross-section – FC)

svazků bílé hmoty (Raffelt et al., 2017). Součinem FD a FC je vytvořena společná metrika nazývaná fibre density and cross-section (FDC) (obr. 5).



Obr. 5: Schématické znázornění normálního svazku bílé hmoty (A), redukce fibre density (B), redukce fibre cross-section (C) a jejich kombinace (D). Převzato a upraveno (Raffelt et al., 2017).

V této studii jsme FBA použili ke sledování změn v bílé hmotě souvisejících se stárnutím. Vyšetřované nervové dráhy zahrnovaly dráhy mezi colliculus inferior (IC), Heschlovým gyrem (HG), planum temporale (PT) a strukturami limbického systému (přední insula, hippocampus, amygdala) (obr. 6). Dále jsme sledovali změny vázané na poruchu sluchu a přítomnost tinitu.



Obr. 6: Vyšetřované ROI (region of interest) nervových drah, které byly použity k vytvoření fixelové masky – HG (fialová), PT (žlutá), Ins anterior (modrá), HP (bílá), Amg (šedá) a IC (oranžová).

Vyšetření magnetickou rezonancí probíhala v Institutu klinické a experimentální medicíny, IKEM na přístroji 3 T Trio Siemens scanner (Erlangen, Německo) s dvanáctikanálovou cívkou a verzí softwaru Syngo MR B17. Ke sběru dat byla použita echoplanární sekvence TR/TE (repetition time/echo time) = 8300/106 ms, matrix 86x96, velikost voxelu 2.5x2.5x2.5 mm³, fázové kódování AP, 1 b=0 obrazů, 64 difuzně vážených směrů s b=1100, 64 difuzně vážených směrů s b=2500 s/mm² (b – faktor síly difuzního vážení). Dále byly získány dodatečné dva objemy s b=0 v AP směru a další 2 objemy s b=0 v PA směru fázového kódování. Intrakraniální objem sloužil jako kovariáta statistického modelu, k jeho stanovení byl použit 3D strukturální T1 (magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo, MPRAGE) obraz s parametry (TI – inversion time) TI/TR/TE = 900/2100/2.63 ms, matrix 256x256x256, velikost voxelu 0.86x0.86x0.86 mm³.

Zpracování dat bylo provedeno pomocí softwarového balíku MRtrix (verze 3.0.1) (Tournier et al., 2019). Jednotlivé kroky respektovaly doporučení autorů uvedená v dokumentaci softwaru. V rámci preprocessingu DWI dat proběhly odstranění šumu

pomocí algoritmu využívajícího teorii náhodných matic (Veraart et al., 2016) a eliminace Gibbsových artefaktů (Kellner et al., 2016). Dále bylo provedeno odstranění vlivu vířivých proudů, pohybu subjektu a nahrazení vrstev se ztrátou signálu. Tyto tři kroky byly realizovány pomocí nástroje eddy (Andersson et al., 2016), což je komponenta balíku Functional MRI of the Brain Software Library (FSL), verze 6.0 (Jenkinson et al., 2012). Pohybové artefakty byly modelovány individuálně pro každý obraz (slice), s využitím slice-to-volume motion modelu (Andersson et al., 2017).

Vlastní fixel-based analýza zahrnovala řadu kroků. Nejprve byla stanovena charakteristika difuzního signálu bílé hmoty mozkové, šedé hmoty mozkové a mozkomíšního moku (Dhollander et al., 2016). Rozlišení DWI dat bylo interpolováno na velikost voxelu 1,25 mm. Pomocí multi-tissue constrained spherical deconvolution techniky a za využití charakteristik signálu jednotlivých tkání získaných v předchozích krocích byly vytvořeny obrazy FOD (fibre orientation distribution).

Proběhla normalizace intenzity signálu napříč celým souborem a bias field korekce pomocí příkazu mtnormalise (Tustison et al., 2010). V dalším kroku byl vytvořen pro studii specifický templát FOD obrazů. FOD obrazy jednotlivých subjektů byly segmentovány na FD fixely v rámci jednotlivých voxelů a reorientovány a registrovány do prostoru templátu. Následně proběhl výpočet FC a FDC metrik. V dalším kroku byla provedena traktografie zahrnující celý objem DWI dat limitovaná na 20 000 000 traktů s cutoff hodnotou pro ukončení traktu stanovenou dle doporučení autorů na 0,06. Následně byl počet traktů redukován na 2 000 000 a pomocí traktogramu byla vypočtena vzájemná konektivita jednotlivých fixelů.

Statistickému zpracování byly podrobeny dva modely fixelů:

- 1) Celý mozek – použit byl soubor fixelů získaný standardní fixel-based analýzou.
- 2) Soubor fixelů omezený na dráhy bílé hmoty zapojené v (pato)fyziologii nedoslýchavosti a tinitu – získaný provedením traktografie mezi specifickými strukturami mozku.

Bylo zvoleno 26 párů ROI, vytvořeny traktogramy vybráním traktů, které procházejí příslušnými páry ROI, a z těchto 26 traktogramů byly vybrány ty nejzásadnější:

- IC – HG, IC – PT, IC – HP, IC – Amg, IC – Ins
- HG – HP, HG – Amg, HG – Ins
- PT – HP, PT – Amg, PT – Ins
- Ins – HP, Ins – Amg

Mapy FD, FC a FDC byly vyhlazeny pomocí příkazu `fixelfilter` s prahováním ponechaným na přednastavené hodnotě 0,5. Statistická analýza celého mozku i vybraných fixelů proběhla za využití `connectivity-based fixel enhancement` techniky (Raffelt et al., 2015) pomocí nástroje `fixelcfestats` integrovaného v balíku MRtrix s využitím obecného lineárního modelu pro kontrast $HC > FESZ$ a $HC < FESZ$. Při analýze byl formou kovariátů zohledněn věk probandů. Výsledné p-hodnoty jsou korigované na tzv. family-wise error rate (metoda kontroly chybovosti ve specifikované skupině testů) a prahovány na $p < 0,05$.

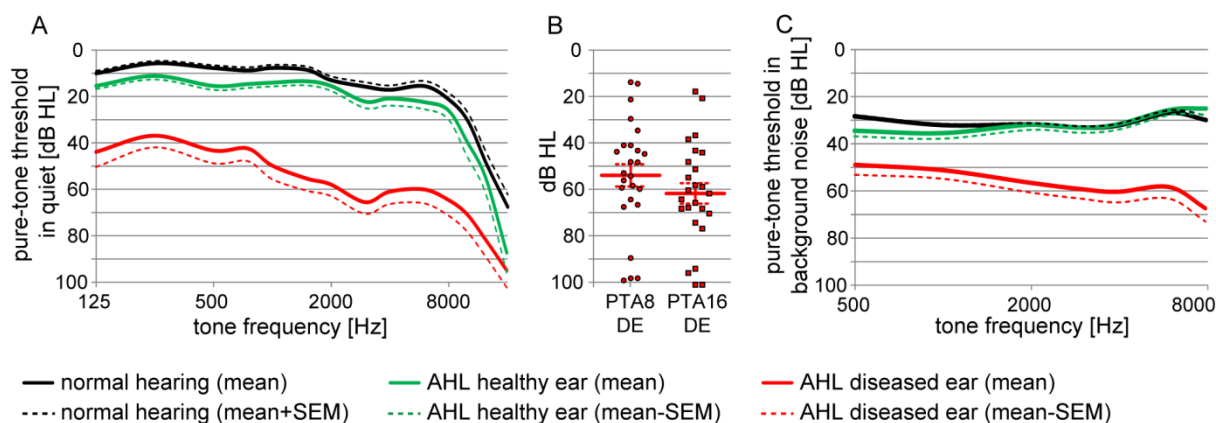
5. VÝSLEDKY

5.1. Jednostranná porucha sluchu

5.1.1. Tónová audiometrie v tichu a šumu

Sluchové prahy účastníků v tichu a šumu shrnuje obr. 7. Všechny kontrolní subjekty vykazovaly normakuzi obou uší, proto byly prahy pravého a levého ucha průměrovány. Prahy zdravého ucha (healthy ear, HE) a hodnoty PTA8 a PTA16 členů AHL skupiny byly srovnatelné s kontrolami, prahy postiženého ucha (diseased ear, DE) byly naopak signifikantně horší viz tab. 1. Individuální hodnoty PTA8 a PTA16 ukazuje obr. 7B.

Po vyhodnocení vlivu šumu na sluchový práh se ukázalo, že v případě kontrol a HE byl posun prahu vyvolaný šumem srovnatelný, zatímco u DE byl posun prahu vyvolaný šumem signifikantně odlišný od kontrol: šum pozadí nevyvolal v průměru téměř žádný posun prahu (tab. 1). Negativní korelace mezi šumem vyvolaným vzestupem prahu a PTA8 v obou skupinách navíc indikuje, že subjekty s vyšším prahem měly tendenci k méně významnému vzestupu (NH: $\rho = -0.84$, $p < 0.001$; AHL HE: $\rho = -0.97$, $p < 0.001$; AHL DE: $\rho = -0.79$, $p < 0.001$; Spearmanova korelace).



Obr. 7: Tónová audiometrie v tichu v dB HL: audiogramy (A) a PTA8 DE a PTA16 DE získané z postižených uší AHL subjektů (B). Tónová audiometrie v šumu (C). Černá – průměr prahů obou uší NH skupiny. Zelená – průměrné prahy zdravého ucha AHL skupiny. Červená – průměrné prahy postiženého ucha AHL skupiny. Směrodatné odchylky (SEM) jsou představovány čárkovanou linií odpovídající barvy. Tečky a čtverce v obr. B reprezentují individuální hodnoty.

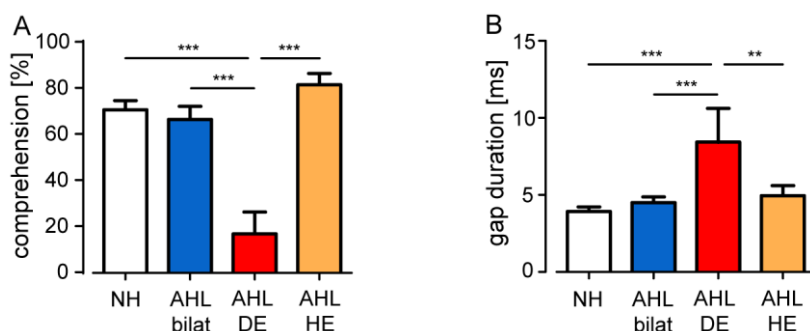
	PTA16 [dB HL]	PTA8 [dB HL]	šumem indukovaný posun PTA8 [dB]
NH (obě uši)	21.6±2.5	12.6±1.8	15.1±1.5
AHL (zdravé ucho)	27.6±2.2 (ns)	17.6±1.9 (ns)	15.6±1.9 (ns)
AHL (postižené ucho)	61.0±4.4 (***)	53.3±4.7 (***)	-0.4±4.3 (**)

Tab. 1: Průměry tónového audiogramu NH a AHL skupiny; posun PTA způsobený šumem (průměr±SEM). Statistická signifikance rozdílu NH skupiny a zdravého nebo postiženého ucha AHL skupiny je uvedena v odpovídajících řádcích: ** p<0.01; *** p<0.001; ns značí “nesignifikantní”.

5.1.2. Rozumění řeči a detekce pauzy v šumu

Binaurálně prováděné vyšetření řečové audiometrie v šumu při poměru intenzity řeči k šumu (speech to noise ratio, SNR) -5 dB nezjistilo rozdíl mezi skupinami (obr. 8A). Při měřeních separátně z HE a DE se však již projeví významně horší výsledky DE. Výsledky HE nebyly stranově závislé, v případě zdravého ucha vpravo byl medián srozumitelnosti 80 %, 95% konfidenční interval, spodní/horní mez 61.7% / 87.3%; p=0.3, vlevo pak medián 75 %, 95% konfidenční interval, spodní/horní mez 49.1% / 77.0%, Mann-Whitney test.

Obdobně binaurálně prováděné vyšetření detekce pauzy v šumu nezjistilo rozdíl mezi skupinami (obr. 8B). Výsledky získané separátně z postiženého ucha byly signifikantně horší. Práhy pro rozpoznání pauzy v šumu nebyly stranově závislé, v případě zdravého ucha vpravo byl medián 4.5 ms, 95% konfidenční interval, spodní/horní mez 3.6ms / 5.5ms; $p=0.8$, vlevo byl medián 4.5ms, 95% konfidenční interval, spodní/horní mez 4.0ms / 5.4ms, Mann-Whitney test.



Obr. 8: Řečová audiometrie v šumu (A) vyjádřená v procentech jako poměr správně rozuměných vět. Práh detekce pauzy v šumu v ms (B). Bílá – výsledky NH skupiny vyšetřené binaurálně. Modrá – výsledky AHL skupiny vyšetřené binaurálně. Červená – výsledky postiženého ucha AHL skupiny. Žlutá – výsledky zdravého ucha AHL skupiny. Průměry \pm SEM. Hvězdičky vyjadřují statistickou signifikanci srovnání (* - $p<0.05$; ** - $p<0.01$; *** - $p<0.001$; jednofaktorová ANOVA s post-hoc Holmovým-Šídákovým testem.

5.1.3. Lateralizace a vnímání interaurálních rozdílů

U účastníků s AHL byla patrná percepce zvuků výrazněji v jednom uchu v důsledku interaurálního rozdílu intenzity a časového zpoždění prezentovaných stimulů. Neprojevila se ale u šesti pacientů s mírnějším stupněm asymetrie. U zdravých kontrol se neobjevovala, pokud byly ITD a ILD nulové, subjekty vnímaly zvuky centrálně v hlavě. Naopak pacienti s AHL udávali vjem centrálně i při nenulových ITD a ILD. Míra lateralizace byla kvantifikována jako koeficient a_0 (koeficient nultého řádu) polynomu, který charakterizuje vztah mezi intenzitou a časem. Jeho hodnota se rovná hodnotě ILD, která je při nulovém ITD potřebná k tomu, aby pacient hodnotil vjem centrálně, bez lateralizace; jde tedy vlastně o posun ITD-ILD křivky. Průměrný posun křivky zachycující vztah mezi intenzitou a časem se ani v jedné skupině nelišil od nuly (NH: -0.38 ± 0.64 dB; $p>0.05$, jednovýběrový t-test; AHL: 0.72 ± 2.80 dB; $p>0.05$, jednovýběrový t-test). Toto zhruba odpovídá rovnoměrnému zastoupení pravostranné a levostranné sluchové vady.

Výraznější lateralizaci v případě AHL subjektů reflektuje signifikantnější rozptyl (tedy variabilita) koeficientu a_0 (NH: 8.7 dB²; AHL: 117.29 dB²; $p < 0.0001$, F-test). Logicky bychom očekávali, že posun křivky daný koeficientem a_0 bude souviset s mírou sluchové asymetrie. V případě normálně slyšících skutečně absolutní hodnota a_0 korelovala s absolutní hodnotou interaurálního rozdílu PTA8 ($\rho = 0.51$, $p < 0.05$; Spearmanova korelace). Nikoli však u AHL pacientů, v jejich případě tato korelace mezi zdravým a postiženým uchem signifikantní nebyla ($\rho = 0.21$, $p > 0.05$; Spearmanova korelace).

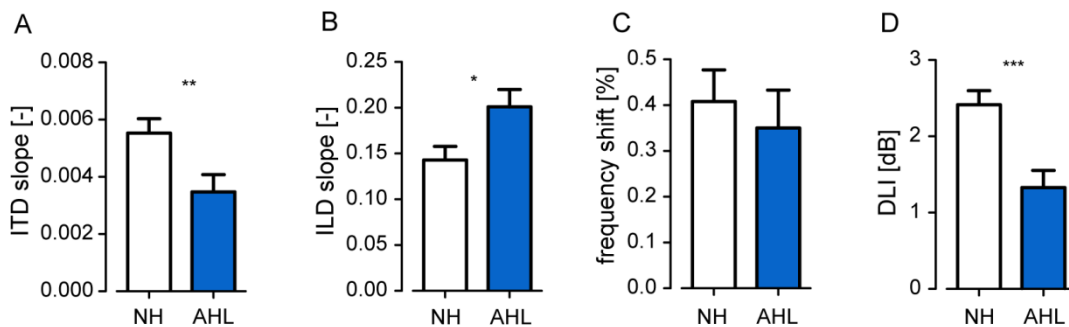
Sklon a_1 křivky charakterizující vztah mezi intenzitním a časovým rozdílem odráží relativní významnost těchto parametrů pro lateralizaci. Sklon a_1 byl signifikantně vyšší u NH skupiny (NH: 0.039 ± 0.003 dB/ μ s, AHL: 0.018 ± 0.004 dB/ μ s; $p < 0.0001$, nepárový t-test). Parametr ITD je vyneseno na ose x a ILD na ose y, vyšší sklon a_1 tedy značí, že již relativně malé ITD je schopné vykompenzovat parametr ILD, což ukazuje, že parametr ITD je významnější pro lateralizaci v případě normálně slyšících kontrol.

K posouzení vlivu ITD a ILD parametru každého zvláště bylo hodnoceno, jak rychle dochází k lateralizaci, pokud je jeden parametr měněn a druhý zůstává konstantní. Sklon funkce charakterizující lateralizaci na základě ITD byl vyšší v případě kontrol (obr. 9A). Toto napovídá vyšší senzitivitu k ITD. Na druhou stranu vnímavost k ILD byla signifikantně vyšší u AHL skupiny (obr. 9B), ve které měla vyšší sklon funkce charakterizující lateralizaci na základě ILD.

5.1.4. Změny frekvence a intenzity

Rozlišovací schopnost pro vnímání změny frekvence byla stanovena detekční prahu pro frekvenční modulaci (FM). Ten se v průměru nelišil mezi NH a AHL skupinou (obr. 9C). Srovnání kompletních dat také nevykázalo rozdíl mezi skupinami (dvouvýběrový ANOVA test, $p > 0.05$). Následné Bonferroniho post-testy neukazovaly rozdíl ani na jednotlivých modulovaných frekvencích ($p > 0.05$ na všech frekvencích).

Je překvapivé, že AHL subjekty byly vnímavější ke změnám intenzity, hodnoty DLI byly v této skupině signifikantně nižší (obr. 9D). Průměrná vnímavost k FM ani DLI se u AHL subjektů nelišila v závislosti na straně postiženého ucha ($p > 0.05$ v obou případech, Mann-Whitney test).



Obr. 9: Senzitivita k ITD (A) a ILD (B) vyjádřená jako sklon křivky charakterizující lateralizaci sluchového vjemu na základně těchto parametrů. Čím je sklon vyšší, tím významnější je vnímavost k danému parametru. Detekční práh pro změnu frekvence v případě frekvenčně modulovaného tónu je vyjádřený jako nejnižší detekovatelná odchylka od nosné frekvence v procentech (C). Detekční práh pro změnu intenzity v dB je vyjádřený jako nejnižší detekovatelná změna intenzity při porovnávání dvou zvukových stimulů (D). Průměry±SEM. Hvězdičky vyjadřují statistickou významnost rozdílů mezi NH a AHL skupinou (* $p < 0.05$; *** $p < 0.001$; nepárové t-testy).

5.1.5. Korelace audiometrických parametrů

Je pravděpodobné, že zkoumané audiometrické parametry se vzájemně ovlivňují. Výsledky dosažené v nadprahových testech závisí na prahu tónového audiogramu, výsledky řečových testů závisí na detekci pauzy v šumu. K posouzení případného vztahu mezi vyšetřovanými parametry byla použita Spearmanova korelace. Tato metoda je obecnější, neboť kvantifikuje monotónní vztah mezi proměnnými, zatímco Pearsonova korelace kvantifikuje lineární vztah, což je silnější podmínka (ne každá monotónní funkce je lineární). Z našeho hlediska byly nejdůležitější odpovědi na dvě otázky: 1) výsledky kterých vyšetření jsou závislé na sluchovém prahu?, a 2) výsledky kterých vyšetření souvisí s výsledky dosaženými v řečové audiometrii v šumu?

Nejprve jsme hodnotili vztah vybraných proměnných a průměrných prahů tónové audiometrie PTA8 a PTA16. Koeficienty Spearmanovy korelace a statistickou signifikanci korelací udává tabulka 2. V případě AHL skupiny výsledky binaurálně prováděné řečové audiometrie v šumu slabě korelovaly s PTA8 a PTA16 zdravého ucha. Při měření monoaurálně na postiženém uchu korelovaly výsledky s PTA8 a PTA16 postiženého ucha. Při měření monoaurálně na zdravém uchu ale výsledky nekorelovaly s PTA8 a PTA16 zdravého ucha. U zdravých kontrol byla korelace signifikantní. Binaurálně stanovené prahy pro detekci pauzy v šumu (GDT) korelovaly s PTA8 i PTA16 zdravého ucha AHL

subjektů. V případě monoaurálního GDT nebyla korelace identifikována. V NH skupině výsledky GDT a PTA8/16 korelovaly. DLI korelovalo se sluchovým prahem v případě NH skupiny, u AHL skupiny nebyla korelace identifikována. Průměrná senzitivita k frekvenční modulaci nekorelovala s PTA8/16 ani v jedné skupině. PTA8/16 postiženého ucha u AHL skupiny nekorelovalo s dobou trvání sluchové vady.

Dále nás zajímaly vztahy mezi rozuměním řeči a ostatními proměnnými, zejména sluchovým prahem v šumu a posunem prahu způsobeným šumem, GDT, binaurální interakcí, DLI a FM. U AHL subjektů binaurálně provedená řečová audiometrie v šumu korelovala s posunem prahu PTA8 způsobeným šumem v případě postiženého ucha ($\rho = 0.51$, $p < 0.05$; Spearmanova korelace). Protože tato proměnná korelovala také se sluchovými prahy, dodatečně jsme stanovili částečnou Spearmanovu korelaci s vyrovnáním efektu PTA8. Ta byla statisticky signifikantní ($\rho = 0.54$, $p < 0.05$; Spearmanova částečná korelace s vyrovnáním PTA8 postiženého ucha). Výsledky řečové audiometrie v šumu prováděné monoaurálně na postiženém uchu korelovaly s dobou trvání sluchové vady ($\rho = 0.83$, $p < 0.01$; Spearmanova korelace), tónovou audiometrií v šumu PTA8n ($\rho = -0.87$, $p < 0.01$; Spearmanova korelace) a šumem způsobeným posunem PTA8 na postiženém uchu ($\rho = 0.76$, $p < 0.05$; Spearmanova korelace). Po úpravě pro PTA8 postiženého ucha ale zůstala signifikantní jen korelace s dobou trvání sluchové vady ($\rho = 0.78$, $p < 0.01$; Spearmanova částečná korelace s vyrovnáním efektu PTA8 postiženého ucha). Další korelace mezi parametry se u AHL skupiny neobjevily. U NH skupiny korelovaly binaurálně prováděná řečová audiometrie a sluchový práh v šumu PTA8n ($\rho = -0.76$, $p < 0.001$; Spearmanova korelace), šumem indukovaný posun sluchového prahu PTA8 ($\rho = 0.60$, $p < 0.01$; Spearmanova korelace) a GDT ($\rho = -0.72$, $p < 0.001$; Spearmanova korelace). Po úpravě pro PTA8 zůstala signifikantní pouze korelace s GDT ($\rho = -0.54$, $p < 0.05$; Spearmanova částečná korelace s vyrovnáním efektu PTA8).

		SIN	SIN	SIN	GDT	GDT	GDT	DLI	FM
--	--	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----

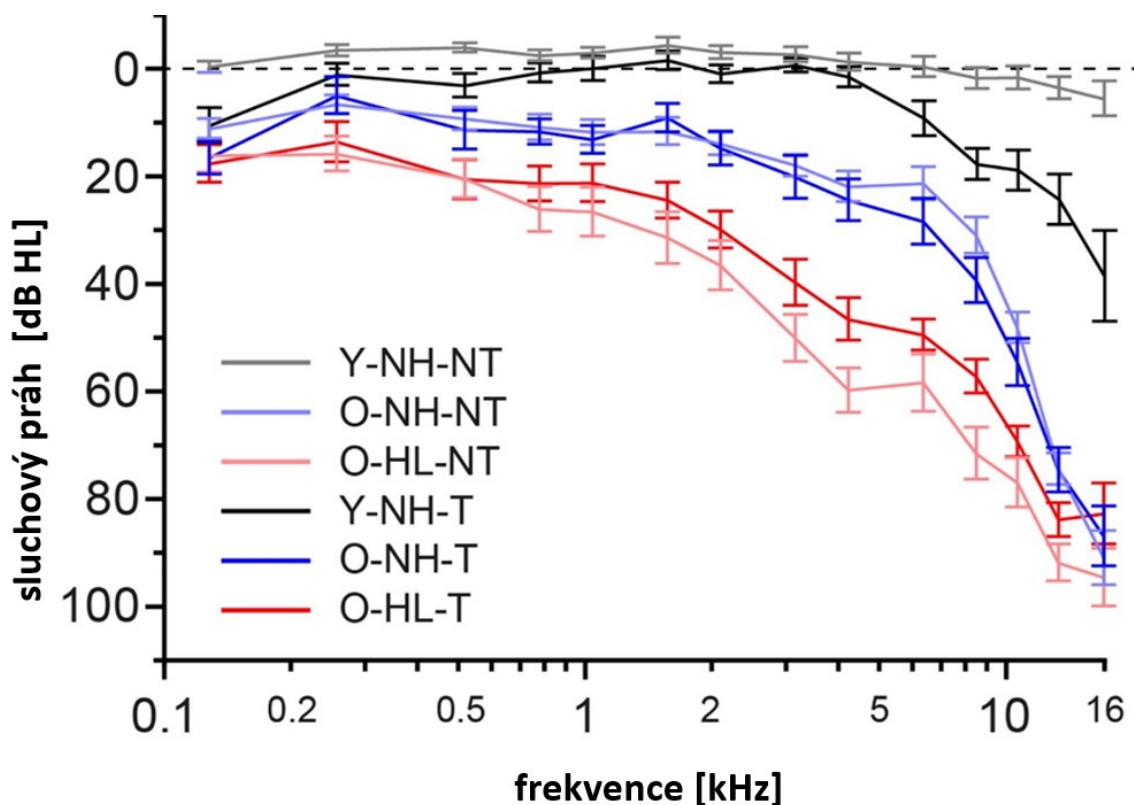
		bilat.	HE	DE	bilat.	HE	DE		
NH	PTA8	-0.80 ***	-	-	0.52 *	-	-	0.49 *	Ns
	PTA16	-0.76 ***	-	-	0.48 *	-	-	0.47 *	Ns
AHL	PTA8 HE	-0.41 *	ns	-	0.47 *	ns	-	ns	Ns
	PTA16 HE	-0.4 *	ns	-	0.56 *	ns	-	ns	Ns
	PTA8 DE	ns	-	-0.83 **	ns	-	ns	ns	Ns
	PTA16 DE	ns	-	-0.80 **	ns	-	ns	ns	ns

Tab. 2: Korelace mezi průměrnými prahy tónové audiometrie a výsledky ostatních testů. Číselné hodnoty vyjadřují koeficienty Spearmanovy korelace (ρ), uvedena je i statistická signifikance korelací (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; ns značí nesignifikantní korelaci). SIN bilat. je výsledek řečové audiometrie v šumu vyšetřované binaurálně, SIN HE pak vyšetřované monoaurálně na zdravém a SIN DE monoaurálně na postiženém uchu. Obdobně GDT bilat. je výsledek prahu pro detekci pauzy v šumu vyšetřovaného binaurálně, GDT HE vyšetřovaného monoaurálně na zdravém a GDT DE monoaurálně na postiženém uchu. DLI je zkratkou difference limen pro intenzitu, FM průměrnou senzitivitou k frekvenční modulaci.

5.2. MRI studie

5.2.1. Sluchové prahy účastníků

Díky provedení tónové audiometrie jsme identifikovali skupinu účastníků s normakuzí a skupiny se sluchovou poruchou. Vznikly čtyři skupiny normálně slyšících Y-NH-NT, Y-NH-T, O-NH-NT, O-NH-T a dvě skupiny s poruchou sluchu O-HL-NT a O-HL-T (obr. 10). Průměrné PTA a PTAcumpl shrnuje tabulka 3. Neobjevil se signifikantní rozdíl sluchových prahů pro odpovídající věkovou skupinu mezi pacienty s tinitem a bez tinnitu (nepárový t-test, GraphPad Prism).



Obr. 10: Průměr sluchových prahů (+/- SD) jednotlivých skupin. Přítomnost tinitu nevede k signifikantnímu rozdílu sluchových prahů pro odpovídající věkovou skupinu (t-test, $p=0.05$).

	PTA (dB)	PTAcompl (dB)
Y-NH-NT (n = 25)	-1	1,9
Y-NH-T (n = 15)	4,4	9,7
O-NH-NT (n = 12)	15,3	27,2
O-NH-T (n = 9)	15,9	25,9
O-HL-NT (n = 12)	35,4	47,1
O-HL-T (n = 6)	40	45,7

Tab. 3: Průměrná sluchová funkce účastníků vyjádřená jako PTA (pro 500 Hz, 1 kHz, 2 kHz a 4 kHz) a PTAcompl (pro všechny vyšetřované frekvence).

Ve skupině s tinitem bylo zařazeno 30 subjektů. Průměrná doba trvání tinitu byla 4,3 roku (od 0,5 roku do 8 let). Tabulka 5 ukazuje stranovost tinitu a výsledky THI dotazníku v této skupině. Také udává souhrn strany a trvání tinitu a skóre THI dotazníku v podskupinách vytvořených na základě věku a přítomnosti sluchové poruchy.

Skupina s tinitem	průměrné trvání (roky)					
n = 30	4,3		oboustranně	vpravo	vlevo	
		lateralita	n = 18	n = 7	n = 8	
			minimální	velmi mírný	mírný	závažný katastrofický
		THI	n = 18	n = 10	n = 2	n = 2 n = 0

Podskupiny s tinitem	průměrné trvání (roky)					
Y-NH-T	3,8		oboustranně	vpravo	vlevo	
n = 15		lateralita	n = 6	n = 4	n = 5	
			minimální	velmi mírný	mírný	závažný katastrofický
		THI	n = 8	n = 5	n = 1	n = 1 n = 0

O-NH-T	3,7		oboustranně	vpravo	vlevo	
n = 9		lateralita	n = 8	n = 1	n = 3	
			minimální	velmi mírný	mírný	závažný katastrofický
		THI	n = 8	n = 4	n = 0	n = 0 n = 0

O-HL-T	5,4		oboustranně	vpravo	vlevo	
n = 6		lateralita	n = 4	n = 2	n = 0	
			minimální	velmi mírný	mírný	závažný katastrofický
		THI	n = 3	n = 2	n = 0	n = 0 n = 0

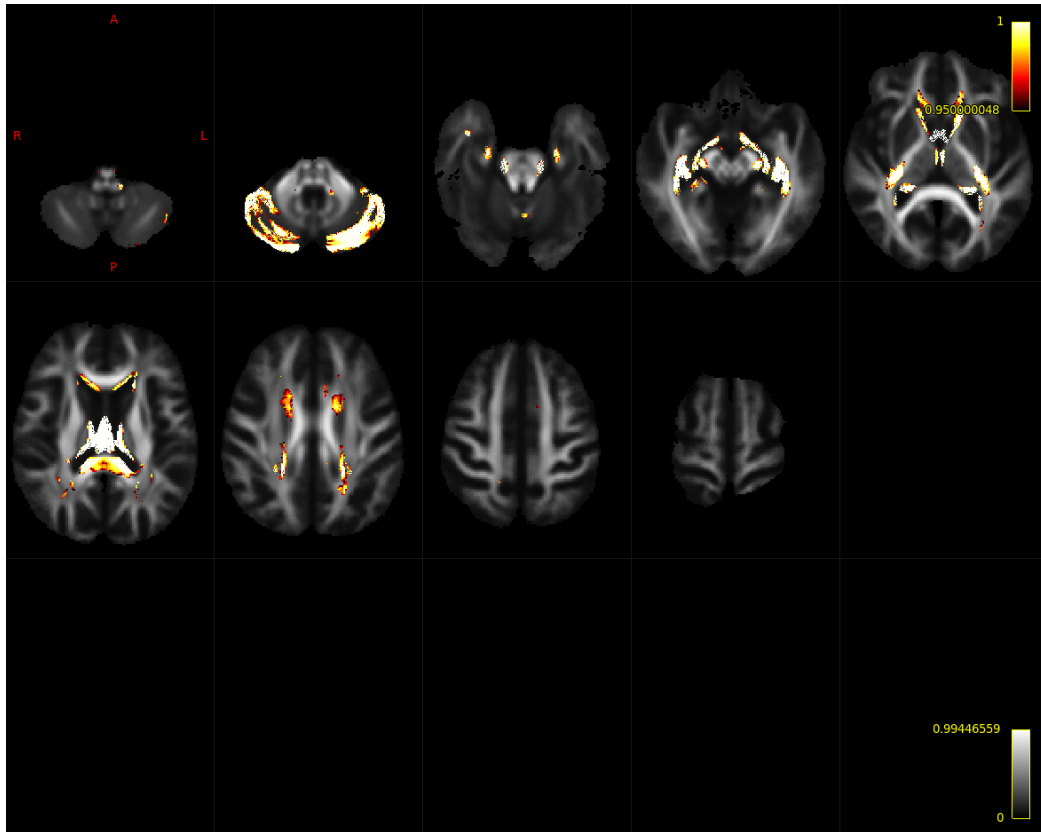
Tab. 4: Trvání, strana a závažnost (dle THI dotazníku) tinitu ve všech podskupinách pacientů s tinitem.

5.2.2. Fixel-based analýza

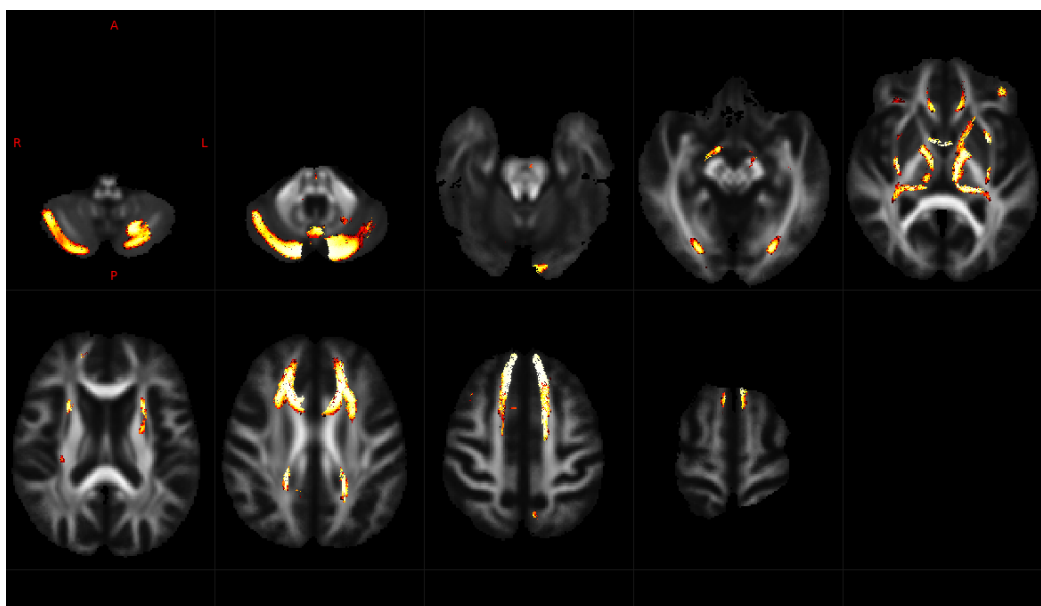
Výsledky analýzy prezentují obrázky 11A, 11B a 11C. Hodnoty odpovídají segmentům traktů (streamline segments), které v důsledku stoupajícího věku klesají v parametrech FD, log FC and FDC. Segmenty jsou barevně odlišeny podle pokročilosti redukce u skupiny starších ve srovnání s mladými subjekty. Analýzou celého mozku bylo identifikováno 418551 fixelů. Redukce parametru FD byla pozorována u 5 % fixelů. V případě log FC docházelo k redukci 7 % fixelů a v případě FDC k redukci také 7 % fixelů. Obrázek 11A ilustruje pokles FD zejména v oblasti mozečku, splenia corpus callosum a fornixu. V případě log FC se nejvýraznější pokles projevuje v mozečku, frontální části

corpus callosum a genu corpus callosum, capsula interna, commisura anterior a radiatio acustica. Redukce parametru FDC byla méně výrazná a objevovala se jen v částech zmíněných struktur (obr. 11C).

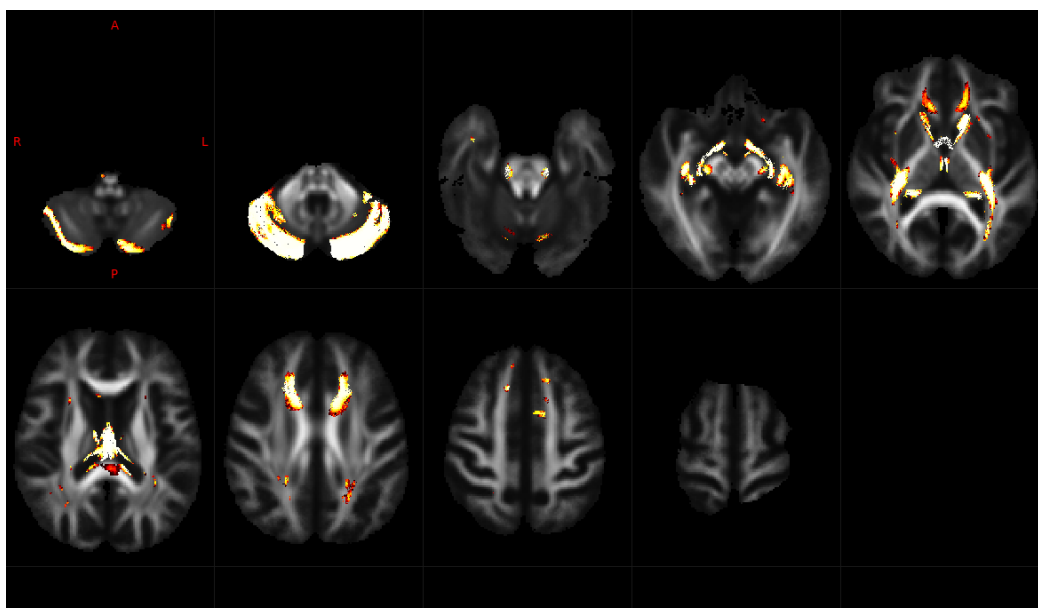
A)



B)



C)



Obr. 11: Fixel-based analýza celého mozku s poklesem FD (A – mozeček, splenium corpus callosum, fornix), log FC (B – mozeček, frontální část a genu corpus callosum, capsula interna, commisura anterior a radiatio acustica) a FDC (C – mozeček, corpus callosum, capsula interna).

5.2.3. Analýza vyšetřovaných drah

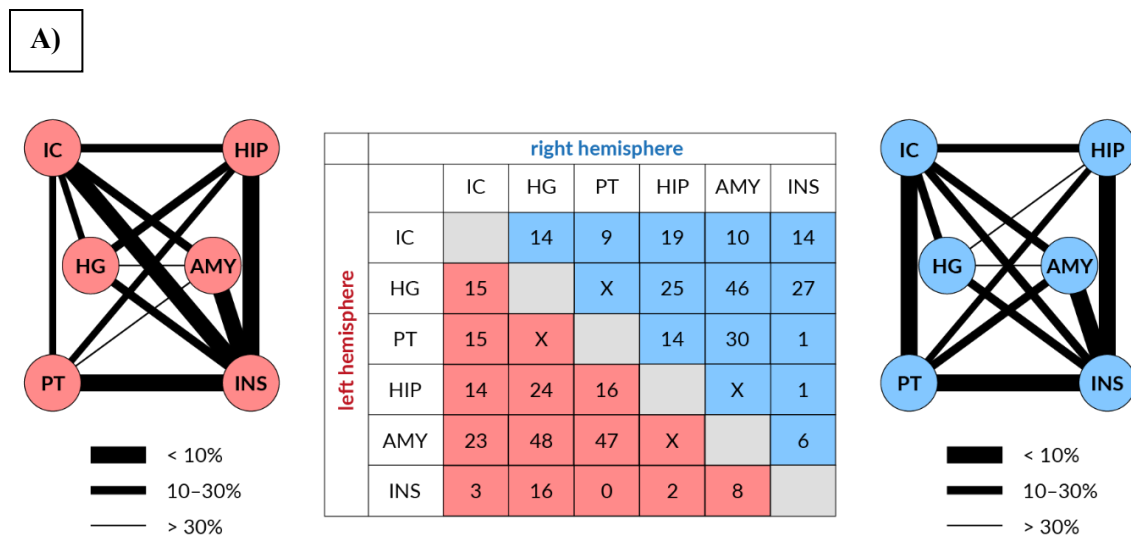
Fixel-based analýza vybraných drah byla provedena pro dráhy spojující šest sledovaných oblastí ROI. Ty byly stanoveny na základě pozorování v předchozích studiích (Profant et al., 2020), (Profant et al., 2014). Šest ROI sestávalo z následujících struktur: IC, HG, PT, HP, Amg a Ins anterior (obr. 6). Konkrétní dráhy jsou zobrazeny na obrázcích 6, 11 a 12. Výsledky fixel-based analýzy demonstrují, že vliv sluchové poruchy a tinitu nebyl signifikantní. To platilo i v případě celého mozku. Redukci ve sledovaných parametrech signifikantně provázal pouze faktor stárnutí.

Pro celkovou masku drah dosahovala redukce procentuální proporce statisticky významných fixelů daných stárnutím 15 % fixelů. Tato redukce byla ale rozmístěna nerovnoměrně (obr. 12A). Nejznatelnější redukce FD nebyla přítomná v drahách spojujících struktury centrálního nervového systému, ale v drahách mezi oblastmi sluchového systému a nesluchových oblastí. Např. největší redukce byla identifikována

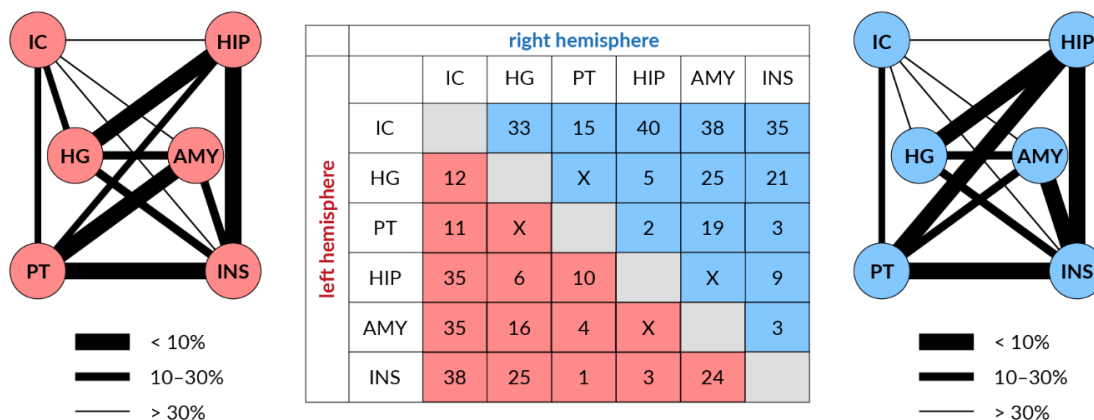
v dráze spojující HG s Amg v obou hemisférách a dráze mezi PT a Amg na levé a HG s Amg na pravé straně.

V případě log FC (fiber cross-section) dosahovala procentuální proporce signifikantních fixelů stárnutí 14 % fixelů. I tentokrát byla redukce rozmístěna nerovnoměrně (obr. 12B). Nejvýraznější pokles počtu fixelů se objevil v drahách mezi IC a nesluchovémi oblastmi HP, Amg a Ins anterior. Pokles byl v pravé i levé hemisféře téměř identický.

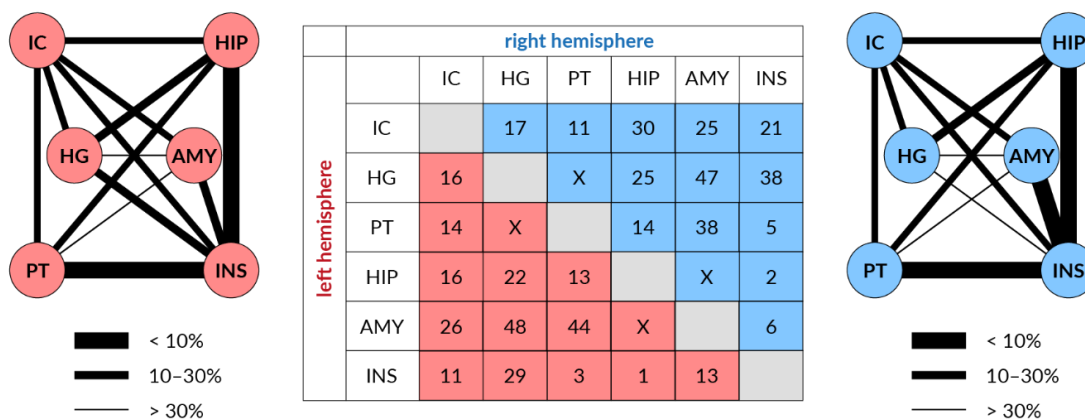
Stárnutím vyvolaný pokles počtu fixelů v FD a log FC byl 19 % fixelů. Jeho distribuce byla rovnoměrnější, nicméně obdobně jako v případě FD a log FDC se nejvýraznější redukce projevila v drahách mezi sluchovými oblastmi HG nebo PT s Amg v obou hemisférách (obr. 12C).



B)



C)



Obr. 12: Redukce fixel-based parametrů spojujících struktury sluchových (IC, HG and PT) a limbických oblastí (HP, Amy, Ins) v obou hemisférách (pravá značena modře, levá červeně) vyjádřená v % signifikantních fixelů (tabulka) a jako tloušťka spojnic FD (A), log FC (B) a FDC (C).

6. DISKUZE

6.1. Ovlivnění sluchového systému asymetrickou poruchou sluchu

Sluchové funkce byly testovány ve skupině dobrovolníků s asymetrickou poruchou sluchu a skupině zdravých kontrolních subjektů odpovídajících věkových skupin. Za účelem minimálního zkreslení výsledků byly do AHL skupiny rekrutováni striktně pacienti s normakuzí na lépe slyšícím uchu.

Mnoho předešlých studií předkládalo zjištěné negativní efekty jednostranné poruchy na sluchové schopnosti. Spočívají v ovlivnění percepce základních parametrů

akustických stimulů, které se týká např. detekce pauz v šumu (Glasberg & Moore, 1989), (Gürses et al., 2020), (Mishra et al., 2015), (Sininger & de Bode, 2008), difference limen intenzity (Maslin et al., 2015) a interaurálních rozdílů v prezentaci jednoho stimulu (Colletti et al., 1988), (Liu et al., 2018), (Rothpletz et al., 2012), (Siegbahn et al., 2021), (Vannson et al., 2017). Dále i ovlivnění komplexnějších úkonů, rozumění řeči (Colletti et al., 1988), (Liu et al., 2018), (Rothpletz et al., 2012), (Vannson et al., 2017) a směrového slyšení (Kumpik et al., 2010), (Kumpik & King, 2019), (Cai et al., 2015). V případě našeho výzkumu jsme na rozdíl od řady jiných studií zkoumali efekt AHL ve skupině s jednostrannou sluchovou poruchou výhradně retrokochleárního typu v důsledku vestibulárního schwannomu. Předmětem bádání byl vliv poruchy na zpracování časových a intenzitních parametrů akustických stimulů i rozumění řeči. Možnosti srovnání výsledků našeho projektu s dalšími pracemi jsou omezené z důvodu odlišných vyšetřovacích protokolů a různých kritérií definice pacienta s asymetrickou sluchovou vadou.

Všichni pacienti s VS podstoupili MRI mozku v rámci diagnostiky a stagingu onemocnění. Jedná se o kruciální neinvazivní vyšetřovací metodu a naprostý klinický standard na poli této problematiky. Prostřednictvím MRI byly stanovovány také funkční (aktivita v klidovém stavu a při akustické stimulaci) a strukturální změny centrálních částí sluchové dráhy (bílá hmota v etážích nad colliculus inferior), sluchové kůry a oblastí spojených se sluchovým systémem (tloušťka, povrch a objem šedé hmoty). Data získaná díky MRI poslouží jako základ budoucí publikace, která se zaměří na plastické změny ve sluchovém systému způsobené AHL a jejich časový průběh, přičemž vyšetření MRI je prováděno předoperačně a dále několikrát v definovaných intervalech i po operaci.

6.1.1. Řečová audiometrie v šumu

Zjišťovali jsme schopnost rozumět řeči v šumu v situaci, kdy řeč i rušivý hluk vycházejí ze zdroje ve stejné lokalizaci. Obdobné předchozí studie udávají poměrně různorodé výsledky. V některých bylo pozorováno zhoršení srozumitelnosti (Liu et al., 2018), (Vannson et al., 2017), v dalších ale byly udávány výsledky srovnatelné s NH skupinou (Sargent et al., 2001), (Rothpletz et al., 2012). Jako příčinu rozdílných závěrů studií zvažujeme různou etiologii AHL, dominantně postiženou frekvenci, dobu trvání poruchy, případně věk.

V námi prováděné studii jsme rozdíl mezi AHL a NH skupinou v případě řeči i šumu reprodukováných binaurálně neidentifikovali, pravděpodobně dominovala zachovaná schopnost zdravého ucha. Teorii podporují výsledky získané měřeními zvláště zdravého a postiženého ucha AHL subjektů. Z praktického pohledu není situace jednoduchá. Mimo laboratorní prostředí nastává nejkomplicovanější situace, kdy je zdroj řeči přístupnější pro DE, zatímco HE je více vystaveno rušivému šumu (Sargent et al., 2001), (Vannson et al., 2017), (Liu et al., 2018), (Siegbahn et al., 2021).

U normálně slyšících jedinců byla popsána dominantní role pravého ucha v percepci řeči (Tadros et al., 2005), (Lazard et al., 2012). Naše testování neodhalilo statisticky významný rozdíl mezi AHL subjekty v závislosti na straně postiženého ucha, nicméně tendence k lepšímu skóre v případě pravého ucha přítomná byla. Není vyloučené, že významný rozdíl by se projevil při vyšetření početnější skupiny subjektů. Lepší dosažené výsledky ve srozumitelnosti řeči v AHL skupině s postiženým levým uchem poskytla studie, které se zúčastnilo více než 400 jedinců (Wettstein & Probst, 2018). Přesto byl absolutní rozdíl malý (rozdíl srozumitelnosti na hladině 60 dB dosahoval 1,3 %, hladina nutná pro 100% srozumitelnost se lišila o 2,3 dB SPL). Vliv AHL na rozumění řeči popsaný v naší práci může být modifikován i faktorem věku. Během stárnutí klesá dominance levé hemisféry ve zpracování řeči a význam pravé hemisféry začíná stoupat (Tadros et al., 2005), (Fuksa et al., 2022), (Zaehle et al., 2004).

AHL ovlivňuje asymetrii hemisfér (Popelar et al., 1994), (Maslin et al., 2013). Výsledky výzkumu naznačily, že změna asymetrie hemisfér a asynchronie mezi nimi může vyústit ve změnu percepce rychlých změn frekvenčních a časových charakteristik zvuku včetně těch obsažených v lidské řeči (Bellis et al., 2000). Zatímco v některých pracích byla pozorována redukce asymetrie hemisfér (Thai-Van, 2013), další studie popisuje zachovanou asymetrii u AHL pacientů s diagnózou vestibulárního schwannomu před operačním odstraněním nádoru (Maslin et al., 2013). Prakticky normální výsledky námi testovaných pacientů s AHL v případě binaurálního zpracování řeči, prahu pro detekci pauzy v šumu a difference limen frekvence lze tak pokládat za důsledek alespoň částečně zachované asymetrie hemisfér.

6.1.2. Lateralizace a vnímání interaurálních rozdílů

V případě normálně slyšících jedinců je lokalizace akustického stimulu hodnocena jako „střed“ v situaci, kdy jsou ITD a ILD nulové. Naopak u AHL subjektů takové hodnocení

provází nenulová hodnota ILD. Očekávali jsme, že k jevu kompenzace ILD bude docházet od určitého stupně sluchového postižení. Kompenzace se potvrdila u NH skupiny, AHL pacienti ale nevykazovali korelaci mezi absolutní hodnotou kompenzace ILD a rozdílem mezi PTA8 v HE a DE. Toto zjištění nasvědčuje rozdílnému mechanismu binaurální interakce AHL subjektů. Některé AHL subjekty s významnou asymetrií pravděpodobně rozvinuly kompenzační mechanismy, díky nimž byla nepřesnost lateralizace minimální. Naopak subjekty s mírnějším stupněm asymetrie PTA8 vykazovaly značné ovlivnění výsledné lateralizace. Toto implikuje sofistikovanější proces odlišného zpracování interaurálních rozdílů, než který by vysvětlovala samotná asymetrie sluchových prahů pravého a levého ucha. Sluchový systém člověka je tedy pravděpodobně schopen přizpůsobit se změnám v percepci akustických stimulů způsobených jednostrannou sluchovou poruchou, zejména po behaviorálním tréninku. Názory na tuto problematiku ale dosud nejsou zcela jednotné (Florentine, 1976), (McPartland et al., 1997), (Kumpik et al., 2010), (Keating et al., 2016).

6.1.3. Časové zpracování

Zpracování časových rysů akustického stimulu je obvykle hodnoceno analýzou schopnosti jedince detekovat krátkou pauzu (tedy ticho) v jinak kontinuálním šumu. Naše experimentální testy přinesly kvantitativně podobné výsledky jako v případě řečových testů. Při vyšetření prováděném unilaterálně v DE byl práh GDT signifikantně vyšší, výsledek je v souladu s předchozími studiemi (Glasberg et al., 1987), (Gürses et al., 2020). Binaurálně prováděné testy ale podávaly srovnatelné výsledky GDT u AHL skupiny i NH kontrol, což je v rozporu s dalšími zjištěními (Gürses et al., 2020). Tato diskrepance může být důsledkem různých vlastností účastníků studií. V případě našeho experimentu měli pacienti s AHL v průměru méně významnou interaurální asymetrii sluchu (průměrné PTA8 DE: 53.3 ± 4.7 dB HL, zatímco v jiné studii bylo vstupním kritériem PTA DE > 85 dB HL). Uvažujeme, že za rozdílnými výsledky stojí částečně zachovaný sluch v DE nebo méně vyjádřené plastické změny v důsledku nekompletní jednostranné poruchy sluchu. Při vyšetření prováděném unilaterálně v HE se signifikantně významný rozdíl mezi AHL a NH skupinou neobjevil. Literatura dostupná k tomuto tématu nepodává jednoznačné závěry. Některé práce zaznamenaly stejně dobrý výkon zdravého ucha pacientů s AHL a odpovídajícího ucha dobrovolníků NH skupiny (Gürses et al., 2020), (Sininger & de Bode, 2008). Jiné hlásily zhoršení GDT ve zdravém uchu účastníků s AHL (Mishra et al., 2015).

Srovnáním výsledků z vyšetřování zdravého ucha v závislosti na tom, zda se jednalo o postižení ucha pravého nebo levého, jsme závislost na lateralitě vady neidentifikovali. Toto zjištění je v souladu s dřívějšími studiemi (Grose, 2008) a výsledky námi prováděného zatím nepublikovaného výzkumu ve skupině 170 normálně slyšících osob.

Schopnost časového zpracování může být vyšetřena také pomocí stimulů obsahujících časovou informaci, jako jsou řetězce kliků, modulované tóny nebo komplexnější zvuky (Bureš et al., 2021). V námi prováděné studii jsme stanovovali schopnost vnímat frekvenčně modulované tóny s rozličnou mírou posunu frekvence. Výsledky neukázaly rozdíl mezi AHL a NH skupinou. Schopnost rozlišení FM není závislá pouze na časovém zpracování, ale též na vnímavosti rozpoznat odchylky frekvence. Tuto schopnost AHL neovlivnila. Schopnost rozlišení FM může být závislá na nosné frekvenci. Někteří autoři identifikovali horší diskriminaci frekvence ve zdravém uchu subjektů s AHL ve srovnání s NH skupinou na nízké frekvenci 250 Hz, ale již ne pro vysokou frekvenci 4 kHz (Mishra & Dey, 2021). V naší studii byla užitá nosná frekvence 1 kHz.

Na základě výsledků GDT a FM vyvozujeme závěr, že časové zpracování při binaurálně shodně poskytovaném akustickém stimulu není jednostrannou sluchovou poruchou narušena, nejspíše v důsledku dominantní role zdravého ucha. Naopak senzitivita k ITD byla v AHL skupině snížena. Vyhodnocení parametru ITD závisí na přesném načasování akčních potenciálů, citlivost k ITD tak může být dalším parametrem přesnosti časového zpracování sluchovým systémem. Zdá se tedy, že přesnost časového zpracování je nižší v postiženém uchu AHL pacientů. Zvažujeme, že AHL neovlivňuje celkovou schopnost časového zpracování v situaci, kdy jsou stimuly prezentovány v obou uších. Přesto postižené ucho pravděpodobně znehodnocení časových rysů stimulu postupuje dále do sluchových center.

6.1.4. Zpracování intenzity

U pacientů s AHL se projevovala rozdílná schopnost vnímat změny intenzity ve smyslu vyšší citlivosti ve srovnání s NH skupinou, a to v případě monoaurálního (DLI) i binaurálního (ILD) testování. Pozorováno bylo lepší rozlišování intenzity ve zdravém uchu pacientů s SSD (Maslin et al., 2015). Možným důvodem jsou plastické změny provázející jednostrannou sluchovou vadu, které mohou být spojeny s růstem populace neuronů a změnou excitability neuronů odpovídajících na stimulaci zdravého ucha (Mishra & Dey, 2021), (McAlpine et al., 1997). S přihlédnutím k zprostředkování akustické

informace hůře, avšak stále do určité míry fungujícím postiženým uchem zvažujeme snížení DLI i na podkladě hyperakuze a recruitment fenoménu DE (Mossop et al., 2000), přestože žádný účastník našeho výzkumu subjektivní hyperakuzi neudával. K průkazu této teorie by ale bylo nutné důkladné zkoumání. Některé studie ukazovaly naopak sníženou schopnost pacientů s VS rozlišovat změnu intenzity zvuku a složité vztahy této schopnosti a typu a etiologie sluchové poruchy (Moore, 2008), (Florentine et al., 1993).

6.1.5. Vztahy mezi audiometrickými parametry

V NH skupině byly výsledky řečových testů závislé na sluchovém prahu. Binaurálně prováděný test řečové audiometrie v šumu koreloval s PTA zdravého ucha subjektů s AHL. Studie na toto téma podávají rozličné výsledky, některé sledují korelaci srozumitelnosti řeči a sluchového prahu zdravého ucha (Liu et al., 2018), nikoli postiženého ucha (Liu et al., 2018), (Siegbahn et al., 2021), jiné prezentují opačné výsledky (Vannson et al., 2017).

V námi prováděné studii byla sledována pozitivní korelace srozumitelnosti řeči v DE a doby trvání sluchové vady. Pacienti s AHL jsou tak pravděpodobně schopni se na změněné podmínky ve sluchovém systému adaptovat. Spojitost mezi srozumitelností (v tichu) a dobou trvání jednostranné sluchové vady byla pozorována v dalších studiích (Stillman et al., 1993), (Graamans et al., 2003). Míra postižení srozumitelnosti se více projevovala v případě dlouhodobější vady. Výsledky však dosud nejsou zcela jednoznačné a náš výzkum je nemůže podpořit vzhledem k výrazným metodickým rozdílům.

V NH skupině jsme identifikovali korelaci srozumitelnosti a detekčního prahu pro pauzu v šumu. V AHL skupině korelace přítomná nebyla. Skupina ale vykazovala spojitost mezi výsledkem testu srozumitelnosti řeči v šumu a posunem sluchového prahu tónové audiometrie v důsledku šumu. NH skupina nikoli. Tato zjištění odkazují k případnému odlišnému mechanismu ovlivnění rozumění řeči v šumu u jedinců s asymetrickou poruchou sluchu a normálně slyšících jedinců.

6.1.6. Nedostatky a limity studie

Po kompletním zpracování výsledků a jejich interpretaci za nedostatek námi provedené studie považujeme fakt, že ne všechny audiologické testy byly prováděny zároveň mono- a binaurálně, zejména z důvodu významné časové náročnosti vyšetřovacího protokolu. Závislost různých sluchových schopností na lateralitě sluchové

vady, mono- či binaurální stimulaci nebo subjektivně vnímané hlasitosti stimulů bude předmětem budoucích experimentů.

Další slabinou práce je možnost, že přestože rozdíly v prahu tónové audiometrie mezi skupinami účastníků nenabývaly statistického významu, jistá míra rozdílu se objevila (tab. 1). Abychom stanovili případný vliv tohoto rozdílu, vytvořili jsme podskupinu NH účastníků NH2, ve které byla shoda prahů s AHL skupinou ještě striktnější (n=20; PTA8: 17.2±1.6 dB HL; PTA16: 27.9±2.3 dB HL). Průměrný věk NH2 podskupiny byl vyšší (55.8±4.4 let), ale ne signifikantně odlišný od průměrného věku skupiny s AHL. Všechny takto získané výsledky byly kvalitativně identické a v absolutních hodnotách velmi podobné výsledkům získaným srovnáním s kompletní NH skupinou. Jedinou výjimkou bylo zmizení korelace mezi srozumitelností řeči v šumu a prahem pro detekci pauzy v šumu ($\rho = -0.43$, $p > 0.05$; Spearmanova částečná korelace upravená pro PTA8).

6.2. Změny v bílé hmotě způsobené presbyakuzí a tinitem

Data získaná v naší prováděné studii ukazují jasnou spojitost stárnutí s redukcí fixel-based parametrů v nervových drahách mezi centrálními sluchovými strukturami – IC, HG a PT a stejně tak mezi sluchovými oblastmi a částmi limbického systému, např. Amg, HP a insulou anterior. Fixel-based analýza (FBA) poklesu fixel-based parametrů vykazovala 5-7 % statisticky signifikantních fixelů při whole brain analýze a 14-19 % při analýze konkrétních centrálních sluchových drah a drah propojujících centrální sluchové oblasti s limbickým systémem. Prostřednictvím FBA jsme neidentifikovali signifikantně významný vliv nedoslýchavosti nebo tinitu na bílou hmotu nervových drah.

Tato studie jako první prezentuje komplexní informace o centrálních sluchových drahách a jejich spojení se strukturami limbického systému získané provedením metody FBA. V nedávné minulosti byla metoda FBA využita ke sledování dopadů nedoslýchavosti na radiatio acustica (Koops et al., 2021). Byla popsána tinitem indukovaná atrofie levého radiatio acustica v blízkosti corpus geniculatum mediale (CGM). Takovou změnu jsme v dráze spojující IC a HG, která zahrnuje spojení IC s CGM a radiatio acustica, v našem výzkumu nepozorovali. Výsledky se ale shodovaly v případě snížení hustoty vláken (fiber density, FD) radiatio acustica oboustranně. V naší provedené práci jsme zaznamenali pokles fixel-based parametrů drah mezi IC a HG o 14 % vpravo a o 15 % vlevo. Recentně byla ke studiu vlivu stárnutí na bílou hmotu FBA metoda využita jakožto preciznější

analýza než DTI postupy v několika projektech (Choy et al., 2020), (Kelley et al., 2021), (Zivari Adab et al., 2020). Zjištění o redukci bílé hmoty indukované stárnutím jsou v zásadě v souladu s našimi výsledky, které jsme získali v případě analýzy celého mozku. Jiní autoři zachytili dominantní změny FD vyvolané stárnutím v oblasti fornixu, anteriorní capsula interna oboustranně, forceps minor, corpus callosum a tractus cortico-spinalis, zatímco změny fiber cross section (FC) byly výraznější v cingulu a forceps minor (Kelley et al., 2021). V další práci bylo sledováno, že některé dráhy jako radiatio thalami anterior, corpus callosum a fasciculus longitudinalis superior vykazují signifikantně negativní vztah mezi věkem a faktorem FC, nikoli faktorem FD (Choy et al., 2020). Oproti tomu v některých segmentech tractus cerebello-thalamo-corticalis byl signifikantně negativní vztah mezi věkem a faktorem FD, nikoli však faktorem FC.

V námi prováděném výzkumu odhalila FBA celého mozku podobný úbytek bílé hmoty jako výše zmíněné studie. Naše výsledky se shodovaly se zjištěními, že redukce se nutně netýká současně FC i FD parametru (Choy et al., 2020). Pokles se objevil zároveň např. v FC i FD mozečku, přestože v corona radiata frontálně byl pokles signifikantní pouze v parametru FC.

Presbyakuze byla v posledních letech předmětem mnoha morfometrických studií mozku. Změnami v šedé hmotě mozkové kůry se zabývaly neurovědní studie realizované zejména za použití magnetické rezonance. V našich předchozích studiích jsme u starších účastníků prokázali redukci objemu oblastí HG a PT (Profant et al., 2014) a struktur limbického systému (Ins anterior, Amg a HP) (Profant et al., 2020). Dle těchto studií stárnutí výrazně ovlivňovalo zmíněné struktury, aniž by se projevoval efekt laterality hemisfér (praváci versus leváci). Další autorské kolektivy popisovaly ve svém výzkumu presbyakuze atrofii Amg, Ins a dalších temporálních oblastí asociovaných s apatií, jazykovým deficitem a funkčním postižením (Belkhiria et al., 2020), dále atrofii několika korových sluchových oblastí, precuneu bilaterálně, inferiorní části parietálního laloku, kortexu posteriorního cingula vpravo a inzuly vpravo (Ren et al., 2018). Všechny tyto výsledky dokazují, že ve strukturách limbického systému dochází v důsledku stárnutí k úbytku neuronů. Tento úbytek může významně přispívat i k úbytku v případě drah spojujících limbické struktury s centrálními sluchovými oblastmi, mezi které patří IC, primární AC a PT. Předmětem případných dalších výzkumů zůstává, do jaké míry úbytek ve zmíněných drahách mezi limbickým a sluchovým systémem ovlivňuje funkční typ poruchy sluchu, který presbyakuzi typicky provází.

Kromě změn v šedé hmotě byl studován vliv stárnutí i na bílou hmotu. Používána byla metoda DTI (Chang et al., 2004), (Husain et al., 2011), (Lin et al., 2008). Častěji byl však výzkum bílé hmoty prováděn v případě studií sledujících vliv tinitu, nikoli stárnutí (Aldhafeeri et al., 2012; Benson et al., 2014; Crippa et al., 2010). Výsledkem bylo například zjištění, že integrita bílé hmoty pacientů trpících chronickým tinitem byla přímo ovlivněna věkem i nedoslýchavostí (Yoo et al., 2016). Závěry dalšího výzkumu hovořily mírně odlišně, efekt na integritu bílé hmoty v důsledku nedoslýchavosti chyběl a tinitus ji ovlivňoval bez ohledu na dobu trvání a závažnost podle dotazníku THI (Chen et al., 2020). Možnou příčinou rozdílů ve výsledcích naší studie a výzkumu ostatních autorů mohou být rozdílný věk rekrutovaných účastníků a zejména odlišnost použitých vyšetřovacích metod (Yoo et al., 2016), (Chen et al., 2020). Oproti technikám difúzní MRI poskytuje fixel-based analýza dvě klíčové výhody: citlivost na mikrostrukturální specifika nezávisle na lokální morfometrii bílé hmoty a specificitu analýzy a výsledků díky individuálním vlastnostem bílé hmoty (Dhollander et al., 2021). Z pohledu funkce všechny tři parametry, věk, porucha sluchu i tinitus, vedou ke změnám ve sluchové kůře a v menší míře též v limbickém systému (inzula, HP) (Fuksa et al., 2022). Zapojení limbického systému v etiopatogenezi tinitu podporují nálezy dalších výzkumných projektů (De Ridder et al., 2011), (Maudoux et al., 2012). Přestože jsme identifikovali anatomické dráhy přímo spojující sluchový a limbický systém, dříve popsané funkční změny způsobené tinitem se nám ve vlastním projektu morfologicky potvrdit nepodařilo.

7. ZÁVĚR

Výsledky plynoucí z námi prováděného výzkumu ukázaly signifikantně významné změny ve zpracování akustické informace způsobené asymetrickou sluchovou vadou, které nelze vysvětlit čistě na podkladě zvýšení sluchového prahu. Jako možnou příčinu změn mechanismu percepce časových a intenzitních parametrů zvuku zvažujeme odlišné zpracování akustického signálu na úrovni kochley a sluchového nervu na postižené straně. Různé vztahy mezi schopností rozumět řeči v šumu a dalšími audiometrickými parametry při srovnání skupiny subjektů s jednostrannou sluchovou poruchou a normálním sluchem svědčí pro existenci plastických změn v centrálním nervovém systému, které při jednostranné sluchové poruše nastávají.

Vlastní výzkum za použití metody MRI prokázal přítomnost drah spojujících sluchový a limbický systém a potvrdil různý vliv věku na oba systémy. Efekt nedoslýchavosti v důsledku stárnutí (presbyakuze) a tinitu na tyto systémy prokázán nebyl, nebyl prokázán ani na jiné oblasti mozku. Přesto přítomnost anatomických spojů mezi sluchovým a limbickým systémem hovoří pro roli limbického systému v dějích provázejících fenomén tinitu. Problematiku jsme s využitím fixel-based analýzy studovali jako jedno z prvních pracovišť celosvětově. Aktuální výsledky našeho výzkumu doplňují zjištění, která přinesly starší studie zabývající se funkčními (Fuksa et al., 2022) a morfologickými změnami (Profant et al., 2020) ve sluchovém a limbickém systému v důsledku stárnutí, poruchy sluchu a tinitu. Také jsme potvrdili vyšší specifitu FBA ve srovnání s DTI metodou, kterou jsme v minulosti použili ke sledování změn bílé hmoty ve sluchové dráze v etážích nad colliculus inferior (Profant et al., 2014).

Provádění vyšetření v audiologické části výzkumu přispělo k identifikaci vhodných nově vyvíjených audiologických testů do běžné praxe a stanovení jejich normy pro zdravou populaci. Vzhledem k významu sluchu jako smyslu pro člověka, stárnutí populace a přibývání sluchových poruch je nadále žádoucí pokračovat ve výzkumu jejich fyziologie i etiopatogeneze, precizovat audiologické diagnostické metody a usilovat o maximální možnosti rehabilitace a kompenzace sluchu.

8. ABSTRAKT

Sluch je zásadní smysl, který člověku umožňuje integrovat se do okolního prostředí a ovlivňuje kvalitu jeho života. Mnoho různorodých studií již bylo věnováno fyziologii sluchu, prevenci sluchových poruch, audiologickým vyšetřovacím metodám i rozvoji terapeutických možností. Proto bylo naším záměrem přispět k dalšímu rozšiřování poznání, kterého bylo dosaženo v případě dopadů poruch sluchu a stárnutí na sluchový systém.

Asymetrická nebo jednostranná sluchová vada (AHL) může působit nevratné změny ve zpracování akustické informace. Testovali jsme periferní i centrální sluchové funkce 25 pacientů s AHL, kterou způsobil vestibulární schwannom. Jejich schopnosti jsme srovnávali s výsledky 24 normálně slušících jedinců (NH), které jsme také vyšetřili. Skupiny si věkově odpovídaly. Kromě rutinního stanovení sluchového prahu protokol sestával z vyšetření detekce tónů a pauz v šumu, srozumitelnosti řeči v šumu, binaurální

interakce, difference limen pro intenzitu (DLI) a detekce frekvenční modulační (FM). Ve skupině subjektů s AHL byly vybrané testy prováděny binaurálně i zvláště ve zdravém a postiženém uchu. Ve druhé části projektu jsme se zaměřovali na změny vyvolané stárnutím, presbyakuzí a tinitem, které lze sledovat prostřednictvím magnetické rezonance (MRI). Stárnutí negativně ovlivňuje strukturu lidského mozku, bílou hmotu nevyjímaje. Použití fixel-based morfometrie nám umožnilo věkem indukované změny pozorovat v drahách spojujících centrální sluchové oblasti (colliculus inferior, Heschlův gyrus, planum temporale) a jejich vzájemné spoje s částmi limbického systému (insula anterior, hipokampus, amygdala). Dále nás zajímalo, do jaké míry je integrita těchto spojů zasažena presbyakuzí a tinitem. K získání traktografických drah byla provedena 3T MRI u 79 účastníků. Byli rozděleni do několika skupin podle věku, sluchového prahu a případné přítomnosti tinitu. Fixel-based analýza sledovala změny ve třech parametrech: logaritmus fiber cross-section, fiber density a jejich kombinace. Byly použity dva typy analýzy – pro celý mozek a cílená, využívající fixelovou masku výše zmíněných drah.

Pozorovali jsme, že funkce zdravého ucha je dominantní pro binaurální rozumění řeči, detekci pauzy v šumu a prahu pro FM. Dosažené výsledky byly srovnatelné u AHL i NH subjektů. Pacienti s AHL byli méně citliví k interaurálnímu zpoždění, ale podle nižšího DLI a vyšší senzitivity k interaurálnímu rozdílu v intenzitě zvuku vykazovali lepší schopnost vnímat změnu hlasitosti. Korelace mezi výsledky jednotlivých audiologických testů ukazují, že rozumění řeči AHL subjekty probíhá na podkladě odlišných procesů sluchového zpracování, než je tomu u kontrolních subjektů s normakuzí. Signifikantně negativní efekt věku byl patrný ve všech třech sledovaných parametrech fixel-based analýzy. Tedy logaritmu fiber cross-section (7 % fixelů celého mozku, 14 % fixelů fixelové masky), fiber density (5 % fixelů celého mozku, 15 % fixelů fixelové masky) a kombinace fiber cross-section a fiber density (7 % fixelů celého mozku, 19 % fixelů fixelové masky). Velmi výrazný věkem indukovaný úbytek (více než 30 %) byl zachycen zejména v případě drah mezi sluchovými a limbickými strukturami. Efekt presbyakuze a tinitu signifikantní nebyl.

Získaná data nás vedou k závěru, že AHL ovlivňuje zpracování akustických vjemů na periferní i centrální úrovni a mechanismus rozumění řeči v okolním hluku se liší od mechanismu uplatněného u NH kontrol. Výsledky MRI studie potvrzují negativní vliv stárnutí na nervová vlákna. Redukci jsme pozorovali v několika drahách mezi centrálními sluchovými strukturami a výrazněji dokonce mezi spoji s limbickým systémem. Jak tento

fakt ovlivňuje příznaky presbyakuze, typicky zhoršenou srozumitelnost řeči, je otázkou pro další výzkum.

9. ABSTRACT

Hearing is a crucial sense enabling humans to integrate into external environment and effecting the quality of life. Wide range of studies were carried out to investigate its functioning, examination methods, preservation, and treatment. Therefore, our aim was to contribute to spreading current knowledge of effect of hearing pathologies and aging on the auditory system.

Asymmetric or unilateral hearing loss (AHL) may cause irreversible changes in the processing of acoustic signals. We examined peripheral and central auditory functions of 25 subjects with AHL resulting from vestibular schwannoma, and compared them to those from 24 normal-hearing (NH) controls that were matched with the AHL subjects in mean age and hearing thresholds in the healthy ear. Besides the basic hearing threshold assessment, the tests comprised the detection of tones and gaps in a continuous noise, comprehension of speech in babble noise, binaural interactions, difference limen of intensity (DLI), and detection of frequency modulation (FM). For the AHL subjects, the selected tests were performed separately for the healthy and diseased ear. In the second part of the research, we focused on changes induced by aging, presbycusis and tinnitus, which are detectable by magnetic resonance imaging (MRI). Aging negatively influences the structure of the human brain including the white matter. We used voxel-based morphometry to study age-related changes in pathways connecting several parts of the central auditory system (inferior colliculus, Heschl's gyrus, planum temporale) and pathways connecting these structures with parts of the limbic system (anterior insula, hippocampus and amygdala). In addition, we were interested in the extent to which the integrity of these pathways is influenced by hearing loss and tinnitus. Tractographic data were acquired using a 3 T MRI in 79 volunteers. The subjects were divided into several groups based on their age, auditory thresholds and presence of tinnitus. Voxel-based analysis was used for the detection of changes in the following three metrics: logarithm of fiber cross-section, fiber density, fiber density and cross-section. Two modes of analysis were used: whole brain analysis and targeted analysis using voxel mask, corresponding to the pathways connecting the aforementioned structures.

We observed that binaural speech comprehension, gap detection, and FM detection abilities were dominated by the healthy ear and were comparable for both AHL and NH group. The AHL subjects were less sensitive to interaural delays, however, they exhibited a higher sensitivity to sound level, as indicated by lower DLI and a higher sensitivity to interaural intensity difference. Correlations between the individual test scores indicated that speech comprehension by the AHL subjects was associated with different auditory processing mechanisms than for the control subjects. A significantly negative effect of aging was present for all fixel-based metrics, namely the logarithm of the fiber cross-section (7 % fixels in whole-brain, 14 % fixels in fixel mask), fiber density (5 % fixels in whole-brain, 15 % fixels in fixel mask), fiber density and cross section (7 % fixels in whole-brain, 19 % fixels in fixel mask). Expressed age-related losses, exceeding 30 % fixels, were particularly present in pathways connecting the auditory structures with limbic structures. The effect of hearing loss and/or tinnitus did not reach significance.

The data suggest that AHL influences both peripheral and central auditory processing abilities and that speech comprehension under difficult conditions relies on different mechanisms for the AHL subjects and for NH controls. Regarding the MRI study, our results show that although an age-related reduction of fibers is present in pathways connecting several central auditory structures, the connections of these structures with limbic structures are even more reduced. To what extent this fact influences the symptoms of presbycusis, such as decreased speech comprehension, especially in noise conditions, remains to be elucidated.

10. SEZNAM POUŽITÉ LITERAURY

- Adrian, D., & El Refaie, A. (2000). *The epidemiology of tinnitus* (Vol. *The Handbook of Tinnitus*).
- Agrawal, Y., Platz, E. A., & Niparko, J. K. (2008). Prevalence of hearing loss and differences by demographic characteristics among US adults - Data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004. *Archives of Internal Medicine*, *168*(14), 1522-1530. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.14.1522>
- Aksenovov, Z., Skrivan, J., Hermann, P., Oklusky, M., & Cada, Z. (2023). Kochleární implantace jako řešení jednostranné hluchoty u dětí - první zkušenosti. *Otorinolaryngol Foniatr*, *72*, 72-77.
- Andersson, G., Eriksson, J., Lundh, L. G., & Lyttkens, L. (2000). Tinnitus and cognitive interference: A Stroop paradigm study. *Journal of Speech Language and Hearing Research*, *43*(5), 1168-1173. <https://doi.org/10.1044/jslhr.4305.1168>

- Andersson, J. L. R., Graham, M. S., Drobnjak, I., Zhang, H., Filippini, N., & Bastiani, M. (2017). Towards a comprehensive framework for movement and distortion correction of diffusion MR images: Within volume movement. *Neuroimage*, *152*, 450-466. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.02.085>
- Andersson, J. L. R., Graham, M. S., Zsoldos, E., & Sotiropoulos, S. N. (2016). Incorporating outlier detection and replacement into a non-parametric framework for movement and distortion correction of diffusion MR images. *Neuroimage*, *141*, 556-572. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.06.058>
- Argence, M., Vassias, I., Kerhuel, L., Vidal, P. P., & de Waele, C. (2008). Stimulation by cochlear implant in unilaterally deaf rats reverses the decrease of inhibitory transmission in the inferior colliculus [Article]. *European Journal of Neuroscience*, *28*(8), 1589-1602. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06454.x>
- Arts, R., George, E. L. J., Stokroos, R. J., & Vermeire, K. (2012). Review: cochlear implants as a treatment of tinnitus in single-sided deafness [Review]. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, *20*(5), 398-403. <https://doi.org/10.1097/MO0.0b013e3283577b66>
- ASHA. (2006). American Speech-Language-Hearing Association. Preferred practice patterns for the profession of audiology. In.
- Attaway, J., Stone, C. L., Sendor, C., & Rosario, E. R. (2015). Effect of Amplification on Speech and Language in Children With Aural Atresia [Article]. *American Journal of Audiology*, *24*(3), 354-359. https://doi.org/10.1044/2015_aja-15-0021
- Beard, J. R., Officer, A., de Carvalho, I. A., Sadana, R., Pot, A. M., Michel, J. P., . . . Chatterji, S. (2016). The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet*, *387*(10033), 2145-2154. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00516-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00516-4)
- Belkhiria, C., Vergara, R. C., San Martin, S., Leiva, A., Martinez, M., Marcenaro, B., . . . Delgado, C. (2020). Insula and Amygdala Atrophy Are Associated With Functional Impairment in Subjects With Presbycusis. *Front Aging Neurosci*, *12*, 102. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00102>
- Bellis, T. J., Nicol, T., & Kraus, N. (2000). Aging affects hemispheric asymmetry in the neural representation of speech sounds. *J Neurosci*, *20*(2), 791-797.
- Bess, F. H., & Tharpe, A. M. (1986). AN INTRODUCTION TO UNILATERAL SENSORINEURAL HEARING-LOSS IN CHILDREN. *Ear and Hearing*, *7*(1), 3-13. <https://doi.org/10.1097/00003446-198602000-00003>
- Betka, J., Zvěřina, E., Balogová, Z., Profant, O., Skřivan, J., Kraus, J., . . . Chovanec, M. (2014). Complications of microsurgery of vestibular schwannoma. *Biomed Res Int*, *2014*, 315952. <https://doi.org/10.1155/2014/315952>
- Bilecen, D., Seifritz, E., Radu, E. W., Schmid, N., Wetzel, S., Probst, R., & Scheffler, K. (2000). Cortical reorganization after acute unilateral hearing loss traced by fMRI. *Neurology*, *54*(3), 765-767. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.3.765>
- Blasco, M. A., & Redleaf, M. I. (2014). Cochlear Implantation in Unilateral Sudden Deafness Improves Tinnitus and Speech Comprehension: Meta-Analysis and Systematic Review [Review]. *Otology & Neurotology*, *35*(8), 1426-1432.
- Boucek, J., Vokral, J., Cerny, L., Chovanec, M., Skřivan, J., Zverina, E., . . . Zabrodsky, M. (2017). Baha implant as a hearing solution for single-sided deafness after retrosigmoid approach for the vestibular schwannoma: surgical results [Article]. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *274*(6), 2429-2436. <https://doi.org/10.1007/s00405-017-4505-z>

- Brookhouser, P. E., Auslander, M. C., & Meskan, M. E. (1988). The pattern and stability of postmeningitic hearing-loss in children [Article]. *Laryngoscope*, *98*(9), 940-948.
- Bures, Z., Profant, O., Svobodova, V., Tothova, D., Vencovsky, V., & Syka, J. (2019). Speech Comprehension and Its Relation to Other Auditory Parameters in Elderly Patients With Tinnitus. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *11*, Article 219. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00219>
- Bureš, Z., Pysanenko, K., & Syka, J. (2021). Age-related changes in the temporal processing of acoustical signals in the auditory cortex of rats. *Hear Res*, *402*, 108025. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2020.108025>
- Burton, H., Firszt, J. B., Holden, T., Agato, A., & Uchanski, R. M. (2012). Activation lateralization in human core, belt, and parabelt auditory fields with unilateral deafness compared to normal hearing. In (Vol. 1454, pp. 33-47): Brain Research.
- Cai, Y., Zheng, Y., Liang, M., Zhao, F., Yu, G., Liu, Y., . . . Chen, G. (2015). Auditory Spatial Discrimination and the Mismatch Negativity Response in Hearing-Impaired Individuals. *PLoS One*, *10*(8), e0136299. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136299>
- Calkoen, E. A. V., Merkus, P., Goverts, S. T., van de Kamp, J. M., Mulder, M. F., Aliaga, E. S., & Hensen, E. F. (2018). Evaluation of the outcome of CT and MR imaging in pediatric patients with bilateral sensorineural hearing loss [Article; Proceedings Paper]. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, *108*, 180-185. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2018.02.022>
- CHABA. Committee on Hearing, B., and Biomechanics. (1988). Speech understanding and aging. *J Acoust Soc Am*, *83*.
- Chang, Y., Lee, S. H., Lee, Y. J., Hwang, M. J., Bae, S. J., Kim, M. N., . . . Kang, D. S. (2004). Auditory neural pathway evaluation on sensorineural hearing loss using diffusion tensor imaging. *Neuroreport*, *15*(11), 1699-1703. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000134584.10207.1a>
- Chau, J. K., Lin, J. R. J., Atashband, S., Irvine, R. A., & Westerberg, B. D. (2010). Systematic Review of the Evidence for the Etiology of Adult Sudden Sensorineural Hearing Loss [Review]. *Laryngoscope*, *120*(5), 1011-1021. <https://doi.org/10.1002/lary.20873>
- Chen, Q., Wang, Z., Lv, H., Zhao, P., Yang, Z., & Gong, S. (2020). Reorganization of Brain White Matter in Persistent Idiopathic Tinnitus Patients Without Hearing Loss: Evidence From Baseline Data. *Front Neurosci*, *14*, 591. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00591>
- Choy, S. W., Bagarinao, E., Watanabe, H., Ho, E. T. W., Maesawa, S., Mori, D., . . . Sobue, G. (2020). Changes in white matter fiber density and morphology across the adult lifespan: A cross-sectional fixel-based analysis. *Hum Brain Mapp*, *41*(12), 3198-3211. <https://doi.org/10.1002/hbm.25008>
- Cima, R. F. F., Mazurek, B., Haider, H., Kikidis, D., Lapira, A., Noreña, A., & Hoare, D. J. (2019). A multidisciplinary European guideline for tinnitus: diagnostics, assessment, and treatment. *HNO*, *67*(Suppl 1), 10-42. <https://doi.org/10.1007/s00106-019-0633-7>
- Clemmens, C. S., Guidi, J., Caroff, A., Cohn, S. J., Brant, J. A., Laury, A. M., . . . Germiller, J. A. (2013). Unilateral Cochlear Nerve Deficiency in Children. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, *149*(2), 318-325. <https://doi.org/10.1177/0194599813487681>
- Colletti, V., Fiorino, F. G., Carner, M., & Rizzi, R. (1988). Investigation of the long-term effects of unilateral hearing loss in adults. *Br J Audiol*, *22*(2), 113-118. <https://doi.org/10.3109/03005368809077805>

- Cruikshanks, K. J., Klein, R., Klein, B. E., Wiley, T. L., Nondahl, D. M., & Tweed, T. S. (1998). Cigarette smoking and hearing loss: the epidemiology of hearing loss study. *JAMA*, 279(21), 1715-1719. <https://doi.org/10.1001/jama.279.21.1715>
- Daw, N. W. (2009). The foundations of development and deprivation in the visual system. *Journal of Physiology-London*, 587(12), 2769-2773. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.170001>
- De Ridder, D., Vanneste, S., & Congedo, M. (2011). The distressed brain: a group blind source separation analysis on tinnitus. *PLoS One*, 6(10), e24273. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024273>
- Dhollander, T., Clemente, A., Singh, M., Boonstra, F., Civier, O., Duque, J. D., . . . Caeyenberghs, K. (2021). Fixel-based Analysis of Diffusion MRI: Methods, Applications, Challenges and Opportunities. *Neuroimage*, 241, 118417. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118417>
- Dhollander, T., Raffelt, D., & Connelly, A. (2016). Unsupervised 3-tissue response function estimation from single-shell or multi-shell diffusion MR data without a co-registered T1 image. In (Vol. 5 SMRM Work Break Barriers Diffus).
- Dong, S., Mulders, W., Rodger, J., & Robertson, D. (2009). CHANGES IN NEURONAL ACTIVITY AND GENE EXPRESSION IN GUINEA-PIG AUDITORY BRAINSTEM AFTER UNILATERAL PARTIAL HEARING LOSS. *Neuroscience*, 159(3), 1164-1174. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.01.043>
- Epp, B., Hots, J., Verhey, J. L., & Schaette, R. (2012). Increased intensity discrimination thresholds in tinnitus subjects with a normal audiogram. *Journal of the Acoustical Society of America*, 132(3), EL196-EL201. <https://doi.org/10.1121/1.4740462>
- Florentine, M. (1976). Relation between lateralization and loudness in asymmetrical hearing losses. *J Am Audiol Soc*, 1(6), 243-251.
- Florentine, M., Reed, C. M., Rabinowitz, W. M., Braida, L. D., Durlach, N. I., & Buus, S. (1993). Intensity perception. XIV. Intensity discrimination in listeners with sensorineural hearing loss. *J Acoust Soc Am*, 94(5), 2575-2586. <https://doi.org/10.1121/1.407369>
- Fuksa, J., Profant, O., Tintěra, J., Svobodová, V., Tóthová, D., Škoch, A., & Syka, J. (2022). Functional changes in the auditory cortex and associated regions caused by different acoustic stimuli in patients with presbycusis and tinnitus. *Front Neurosci*, 16, 921873. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.921873>
- Gardner, G., & Robertson, J. H. (1988). Hearing preservation in unilateral acoustic neuroma surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 97(1), 55-66. <https://doi.org/10.1177/000348948809700110>
- Gates, G. A., & Cooper, J. C. (1991). Incidence of hearing decline in elderly [Article]. *Acta Oto-Laryngologica*, 111(2), 240-248. <https://doi.org/10.3109/00016489109137382>
- Glasberg, B. R., & Moore, B. C. (1989). Psychoacoustic abilities of subjects with unilateral and bilateral cochlear hearing impairments and their relationship to the ability to understand speech. *Scand Audiol Suppl*, 32, 1-25.
- Glasberg, B. R., Moore, B. C., & Bacon, S. P. (1987). Gap detection and masking in hearing-impaired and normal-hearing subjects. *J Acoust Soc Am*, 81(5), 1546-1556. <https://doi.org/10.1121/1.394507>
- Graamans, K., Van Dijk, J. E., & Janssen, L. W. (2003). Hearing deterioration in patients with a non-growing vestibular schwannoma. *Acta Otolaryngol*, 123(1), 51-54. <https://doi.org/10.1080/0036554021000028075>
- Grim, M., & Druga, R. (2014). *Základy anatomie* (2nd ed.). Galén–Karolinum.

- Groh, D., Seeman, P., Jilek, M., Popelář, J., Kabelka, Z., & Syka, J. (2013). Hearing function in heterozygous carriers of a pathogenic GJB2 gene mutation. *Physiol Res*, 62(3), 323-330. <https://doi.org/10.33549/physiolres.932475>
- Grose, J. H. (2008). Gap detection and ear of presentation: examination of disparate findings: re: Sininger Y.S., & de Bode, S. (2008). Asymmetry of temporal processing in listeners with normal hearing and unilaterally deaf subjects. *Ear Hear* 29, 228-238. *Ear Hear*, 29(6), 973-976; author reply 976-979. <https://doi.org/10.1097/AUD.0b013e31818bc150>
- Gürses, E., Türkyılmaz, M. D., Kalaycıoğlu, C., Karabulut, E., Bajin, M. D., Sennaroğlu, L., & Genç, G. A. (2020). Evaluation of temporal and suprasegmental auditory processing in patients with unilateral hearing loss. *Auris Nasus Larynx*, 47(5), 785-792. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2020.04.009>
- Hellmann, M. A., Steiner, I., & Mosberg-Galili, R. (2011). Sudden sensorineural hearing loss in multiple sclerosis: clinical course and possible pathogenesis [Article]. *Acta Neurologica Scandinavica*, 124(4), 245-249. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2010.01463.x>
- Holden, L. K., Finley, C. C., Firszt, J. B., Holden, T. A., Brenner, C., Potts, L. G., . . . Skinner, M. W. (2013). Factors Affecting Open-Set Word Recognition in Adults With Cochlear Implants [Article]. *Ear and Hearing*, 34(3), 342-360. <https://doi.org/10.1097/AUD.0b013e3182741aa7>
- Hsu, W. C., Tzen, K. Y., Huy, P. T. B., Duet, M., & Yeh, T. H. (2009). An animal model of central auditory pathway imaging in the rat brain by high resolution small animal positron emission tomography [Article]. *Acta Oto-Laryngologica*, 129(4), 423-428, Article Pii 907311179. <https://doi.org/10.1080/00016480802593497>
- Hsu, Y. H., Hu, H. Y., Chiu, Y. C., Lee, F. P., & Huang, H. M. (2016). Association of Sudden Sensorineural Hearing Loss With Vertebrobasilar Insufficiency. *Jama Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 142(7), 672-675. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2016.0845>
- Husain, F. T., Medina, R. E., Davis, C. W., Szymko-Bennett, Y., Simonyan, K., Pajor, N. M., & Horwitz, B. (2011). Neuroanatomical changes due to hearing loss and chronic tinnitus: a combined VBM and DTI study. *Brain Res*, 1369, 74-88. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.10.095>
- Jakob, T. F., Rosskothén-Kuhl, N., & Illing, R. B. (2016). Induction of single-sided deafness in the newborn rat and its consequence for cochlear nucleus volume development [Article]. *Hearing Research*, 333, 210-215. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2015.09.002>
- Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Woolrich, M. W., & Smith, S. M. (2012). FSL. *Neuroimage*, 62(2), 782-790. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.015>
- Jilek, M., Suta, D., & Syka, J. (2014). Reference hearing thresholds in an extended frequency range as a function of age [Article]. *Journal of the Acoustical Society of America*, 136(4), 1821-1830. <https://doi.org/10.1121/1.4894719>
- Johnson, C. E. (2000). Children's phoneme identification in reverberation and noise [Article]. *Journal of Speech Language and Hearing Research*, 43(1), 144-157. <https://doi.org/10.1044/jslhr.4301.144>
- Kabatova, Z., & Profant, M. (2012). Speech audiometry. In *Audiology* (pp. 99-110). Grada.
- Kano, K., Tono, T., Ushisako, Y., Morimitsu, T., Suzuki, Y., & Kodama, T. (1994). Magnetic-resonance-imaging in patients with sudden deafness. *Acta Oto-Laryngologica*, 32-36.

- Karaaslan, O., Kantekin, Y., Hacimusalar, Y., & Dagistan, H. (2020). Anxiety sensitivities, anxiety and depression levels, and personality traits of patients with chronic subjective tinnitus: a case-control study. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 24(3), 264-269. <https://doi.org/10.1080/13651501.2020.1757117>
- Keating, P., Rosenior-Patten, O., Dahmen, J. C., Bell, O., & King, A. J. (2016). Behavioral training promotes multiple adaptive processes following acute hearing loss. *Elife*, 5, e12264. <https://doi.org/10.7554/eLife.12264>
- Kelley, S., Plass, J., Bender, A. R., & Polk, T. A. (2021). Age-Related Differences in White Matter: Understanding Tensor-Based Results Using Fixel-Based Analysis. *Cereb Cortex*, 31(8), 3881-3898. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhab056>
- Kellner, E., Dhital, B., Kiselev, V. G., & Reisert, M. (2016). Gibbs-ringing artifact removal based on local subvoxel-shifts. *Magn Reson Med*, 76(5), 1574-1581. <https://doi.org/10.1002/mrm.26054>
- Kilicarslan, R., Alkan, A., Aralasmak, A., Aksoy, F., Toprak, H., Yetis, H., & Ozturan, O. (2014). Magnetic Resonance Spectroscopy Features of Heschl's Gyri in Patients with Unilateral Acoustic Neuroma: Preliminary Study. *Academic Radiology*, 21(12), 1501-1505. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2014.07.007>
- Koops, E. A., Haykal, S., & van Dijk, P. (2021). Macrostructural Changes of the Acoustic Radiation in Humans with Hearing Loss and Tinnitus Revealed with Fixel-Based Analysis. *J Neurosci*, 41(18), 3958-3965. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2996-20.2021>
- Kral, A. (2013). Auditory critical periods: A review from system's perspective. *Neuroscience*, 247, 117-133. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.05.021>
- Kral, A., Hubka, P., Heid, S., & Tillein, J. (2013). Single-sided deafness leads to unilateral aural preference within an early sensitive period. *Brain*, 136, 180-193. <https://doi.org/10.1093/brain/aws305>
- Kumpik, D. P., Kacelnik, O., & King, A. J. (2010). Adaptive reweighting of auditory localization cues in response to chronic unilateral earplugging in humans. *J Neurosci*, 30(14), 4883-4894. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5488-09.2010>
- Kumpik, D. P., & King, A. J. (2019). A review of the effects of unilateral hearing loss on spatial hearing. *Hear Res*, 372, 17-28. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2018.08.003>
- Lazard, D. S., Collette, J. L., & Perrot, X. (2012). Speech processing: from peripheral to hemispheric asymmetry of the auditory system. *Laryngoscope*, 122(1), 167-173. <https://doi.org/10.1002/lary.22370>
- Lieu, J. E. C., Tye-Murray, N., Karzon, R. K., & al., e. (2010). Unilateral Hearing Loss Is Associated With Worse Speech-Language Scores in Children. In (Vol. 125, pp. E1348-E1355). PEDIATRICS Issue: 6
- Lin, F. R., Ferrucci, L., An, Y., Goh, J. O., Doshi, J., Metter, E. J., . . . Resnick, S. M. (2014). Association of hearing impairment with brain volume changes in older adults. *Neuroimage*, 90, 84-92. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.12.059>
- Lin, Y., Wang, J., Wu, C., Wai, Y., Yu, J., & Ng, S. (2008). Diffusion tensor imaging of the auditory pathway in sensorineural hearing loss: changes in radial diffusivity and diffusion anisotropy. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 28(3), 598-603. <https://doi.org/10.1002/jmri.21464>
- Liu, Y. W., Cheng, X., Chen, B., Peng, K., Ishiyama, A., & Fu, Q. J. (2018). Effect of Tinnitus and Duration of Deafness on Sound Localization and Speech Recognition in Noise

- in Patients With Single-Sided Deafness. *Trends Hear*, 22, 2331216518813802. <https://doi.org/10.1177/2331216518813802>
- Loiselle, L. H., Dorman, M. F., Yost, W. A., Cook, S. J., & Gifford, R. H. (2016). Using ILD or ITD Cues for Sound Source Localization and Speech Understanding in a Complex Listening Environment by Listeners With Bilateral and With Hearing-Preservation Cochlear Implants [Article]. *Journal of Speech Language and Hearing Research*, 59(4), 810-818. https://doi.org/10.1044/2015_jslhr-h-14-0355
- Maslin, M., Taylor, M., Plack, C., & Munro, K. (2015). Enhanced intensity discrimination in the intact ear of adults with unilateral deafness. *Journal of the Acoustical Society of America*, 137(6), EL408-EL414. <https://doi.org/10.1121/1.4914945>
- Maslin, M. R., Munro, K. J., & El-Deredy, W. (2013). Evidence for multiple mechanisms of cortical plasticity: a study of humans with late-onset profound unilateral deafness. *Clin Neurophysiol*, 124(7), 1414-1421. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.12.052>
- Maudoux, A., Lefebvre, P., Cabay, J. E., Demertzi, A., Vanhaudenhuyse, A., Laureys, S., & Soddu, A. (2012). Connectivity graph analysis of the auditory resting state network in tinnitus. *Brain Res*, 1485, 10-21. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.05.006>
- McAlpine, D., Martin, R. L., Mossop, J. E., & Moore, D. R. (1997). Response properties of neurons in the inferior colliculus of the monaurally deafened ferret to acoustic stimulation of the intact ear [Article]. *Journal of Neurophysiology*, 78(2), 767-779. <https://doi.org/10.1152/jn.1997.78.2.767>
- McPartland, J. L., Culling, J. F., & Moore, D. R. (1997). Changes in lateralization and loudness judgements during one week of unilateral ear plugging. *Hear Res*, 113(1-2), 165-172. [https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(97\)00142-1](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(97)00142-1)
- Meidinger, M. A., Hildebrandt-Schoenfeld, H., & Illing, R. B. (2006). Cochlear damage induces GAP-43 expression in cholinergic synapses of the cochlear nucleus in the adult rat: a light and electron microscopic study. *European Journal of Neuroscience*, 23(12), 3187-3199. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04853.x>
- Mertens, G., Punte, A. K., De Bodt, M., & Van de Heyning, P. (2015). Binaural Auditory Outcomes in Patients with Postlingual Profound Unilateral Hearing Loss: 3 Years after Cochlear Implantation [Article; Proceedings Paper]. *Audiology and Neuro-Otology*, 20, 67-72. <https://doi.org/10.1159/000380751>
- Michler, S. A., & Illing, R. B. (2002). Acoustic trauma induces reemergence of the growth- and plasticity-associated protein GAP-43 in the rat auditory brainstem. *Journal of Comparative Neurology*, 451(3), 250-266. <https://doi.org/10.1002/cne.10348>
- Mishra, S. K., & Dey, R. (2021). Unilateral auditory deprivation in humans: Effects on frequency discrimination and auditory memory span in the normal ear [Article]. *Hearing Research*, 405, 7, Article 108245. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2021.108245>
- Mishra, S. K., Dey, R., & Davessar, J. L. (2015). Temporal Resolution of the Normal Ear in Listeners with Unilateral Hearing Impairment. *J Assoc Res Otolaryngol*, 16(6), 773-782. <https://doi.org/10.1007/s10162-015-0536-6>
- Moore, B. (2008). *Cochlear Hearing Loss: Physiological, Psychological and Technical Issues: Second Edition*. <https://doi.org/10.1002/9780470987889>
- Moore, B. C. J., Mariathasan, S., & Şek, A. P. (2019). Effects of Age and Hearing Loss on the Discrimination of Amplitude and Frequency Modulation for 2- and 10-Hz Rates. *Trends Hear*, 23, 2331216519853963. <https://doi.org/10.1177/2331216519853963>

- Moore, D. R., & Shannon, R. V. (2009). Beyond cochlear implants: awakening the deafened brain. *Nature Neuroscience*, *12*(6), 686-691. <https://doi.org/10.1038/nn.2326>
- Mossop, J. E., Wilson, M. J., Caspary, D. M., & Moore, D. R. (2000). Down-regulation of inhibition following unilateral deafening [Article; Proceedings Paper]. *Hearing Research*, *147*(1-2), 183-187. [https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(00\)00054-x](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(00)00054-x)
- Newman, C. W., Jacobson, G. P., & Spitzer, J. B. (1996). Development of the tinnitus handicap inventory [Article]. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, *122*(2), 143-148.
- Oosterloo, B. C., Croll, P. H., de Jong, R. J. B., Ikram, M. K., & Goedegebure, A. (2021). Prevalence of Tinnitus in an Aging Population and Its Relation to Age and Hearing Loss. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, *164*(4), 859-868. <https://doi.org/10.1177/0194599820957296>
- Ouda, L., Profant, O., & Syka, J. (2015). Age-related changes in the central auditory system. *Cell Tissue Res*, *361*(1), 337-358. <https://doi.org/10.1007/s00441-014-2107-2>
- Parham, K., McKinnon, B. J., Eibling, D., & Gates, G. A. (2011). Challenges and Opportunities in Presbycusis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, *144*(4), 491-495. <https://doi.org/10.1177/0194599810395079>
- Pickles, J. O. (1982). The ascending pathway of the brainstem. An introduction to the physiology of hearing. In (pp. 177-178): 1st edition. London: Academic Press, 1982, s. 177-178.
- Popelar, J., Erre, J. P., Aran, J. M., & Cazals, Y. (1994). Plastic changes in ipsi-contralateral differences of auditory cortex and inferior colliculus evoked potentials after injury to one ear in the adult guinea pig. *Hear Res*, *72*(1-2), 125-134. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(94\)90212-7](https://doi.org/10.1016/0378-5955(94)90212-7)
- Profant, O., Jilek, M., Bures, Z., Vencovsky, V., Kucharova, D., Svobodova, V., . . . Syka, J. (2019). Functional Age-Related Changes Within the Human Auditory System Studied by Audiometric Examination [Article]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *11*, 16, Article 26. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00026>
- Profant, O., Skoch, A., Balogova, Z., Tintera, J., Hlinka, J., & Syka, J. (2014). Diffusion tensor imaging and MR morphometry of the central auditory pathway and auditory cortex in aging [Article]. *Neuroscience*, *260*, 87-97. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.12.010>
- Profant, O., Skoch, A., Tintera, J., Svobodova, V., Kucharova, D., Burianova, J. S., & Syka, J. (2020). The Influence of Aging, Hearing, and Tinnitus on the Morphology of Cortical Gray Matter, Amygdala, and Hippocampus. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *12*, Article 553461. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.553461>
- Profant, O., Tintera, J., Balogova, Z., Ibrahim, I., Jilek, M., & Syka, J. (2015). Functional Changes in the Human Auditory Cortex in Ageing [Article]. *Plos One*, *10*(3), 15, Article e0116692. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116692>
- Propst, E. J., Greinwald, J. H., & Schmithorst, V. (2010). Neuroanatomic Differences in Children With Unilateral Sensorineural Hearing Loss Detected Using Functional Magnetic Resonance Imaging. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, *136*(1), 22-26. <https://doi.org/10.1001/archoto.2009.208>
- Rachakonda, T., Shimony, J.S., Coalson, R.S., Lieu, J.E.C. (2014). Diffusion tensor imaging in children with unilateral hearing loss: a pilot study. In (Vol. 8: 87): *Front Syst Neurosci*.
- Raffelt, D., Tournier, J. D., Rose, S., Ridgway, G. R., Henderson, R., Crozier, S., . . . Connelly, A. (2012). Apparent Fibre Density: a novel measure for the analysis of diffusion-

- weighted magnetic resonance images. *Neuroimage*, 59(4), 3976-3994. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.045>
- Raffelt, D. A., Smith, R. E., Ridgway, G. R., Tournier, J. D., Vaughan, D. N., Rose, S., . . . Connelly, A. (2015). Connectivity-based fixel enhancement: Whole-brain statistical analysis of diffusion MRI measures in the presence of crossing fibres. *Neuroimage*, 117, 40-55. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.05.039>
- Raffelt, D. A., Tournier, J. D., Smith, R. E., Vaughan, D. N., Jackson, G., Ridgway, G. R., & Connelly, A. (2017). Investigating white matter fibre density and morphology using fixel-based analysis. *Neuroimage*, 144, 58-73. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.09.029>
- Ralli, M., Greco, A., De Vincentiis, M., Sheppard, A., Cappelli, G., Neri, I., & Salvi, R. (2019). Tone-in-noise detection deficits in elderly patients with clinically normal hearing. *Am J Otolaryngol*, 40(1), 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2018.09.012>
- Remez, R. E., Fellowes, J. M., & Rubin, P. E. (1997). Talker identification based on phonetic information [Review]. *Journal of Experimental Psychology-Human Perception and Performance*, 23(3), 651-666. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.23.3.651>
- Ren, F., Ma, W., Li, M., Sun, H., Xin, Q., Zong, W., . . . Zhao, B. (2018). Gray Matter Atrophy Is Associated With Cognitive Impairment in Patients With Presbycusis: A Comprehensive Morphometric Study. *Front Neurosci*, 12, 744. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00744>
- Rohlf. (2017). Unilateral hearing loss in children: a retrospective study and a review of the current literature. In.
- Roth, T. N., Hanebuth, D., & Probst, R. (2011). Prevalence of age-related hearing loss in Europe: a review. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 268(8), 1101-1107. <https://doi.org/10.1007/s00405-011-1597-8>
- Rothpletz, A. M., Wightman, F. L., & Kistler, D. J. (2012). Informational masking and spatial hearing in listeners with and without unilateral hearing loss. *J Speech Lang Hear Res*, 55(2), 511-531. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2011/10-0205\)](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2011/10-0205))
- Rubio, M. E. (2006). Redistribution of synaptic AMPA receptors at glutamatergic synapses in the dorsal cochlear nucleus as an early response to cochlear ablation in rats. *Hearing Research*, 216, 154-167. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2006.03.007>
- Rybalko, N., Suta, D., Nwabueze-Ogbo, F., & Syka, J. (2006). Effect of auditory cortex lesions on the discrimination of frequency-modulated tones in rats. *Eur J Neurosci*, 23(6), 1614-1622. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04688.x>
- Salonen, J., Johansson, R., Karjalainen, S., Vahlberg, T., Jero, J. P., & Isoaho, R. (2013). Hearing aid compliance in the elderly. *B-ENT*, 9(1), 23-28.
- Salvi, R. J., Wang, J., & Ding, D. (2000). Auditory plasticity and hyperactivity following cochlear damage [Article; Proceedings Paper]. *Hearing Research*, 147(1-2), 261-274. [https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(00\)00136-2](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(00)00136-2)
- Sargent, E. W., Herrmann, B., Hollenbeak, C. S., & Bankaitis, A. E. (2001). The minimum speech test battery in profound unilateral hearing loss. *Otol Neurotol*, 22(4), 480-486. <https://doi.org/10.1097/00129492-200107000-00012>
- Scheffler, K., Bilecen, D., Schmid, N., Tschopp, K., & Seelig, J. (1998). Auditory cortical responses in hearing subjects and unilateral deaf patients as detected by functional magnetic resonance imaging [Article]. *Cerebral Cortex*, 8(2), 156-163. <https://doi.org/10.1093/cercor/8.2.156>
- Schmithorst, V. J., Holland, S. K., Ret, J., Duggins, A., Arjmand, E., & Greinwald, J. (2005). Cortical reorganization in children with unilateral sensorineural hearing loss.

- Neuroreport*, 16(5), 463-467. <https://doi.org/10.1097/00001756-200504040-00009>
- Schmithorst, V. J., Plante, E., & Holland, S. (2014). Unilateral deafness in children affects development of multi-modal modulation and default mode networks. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, Article 164. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00164>
- Schuknecht, H. F., & Donovan, E. D. (1986). The pathology of idiopathic sudden sensorineural hearing-loss. *Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 243(1), 1-15. <https://doi.org/10.1007/bf00457899>
- Schuknecht, H. F., & Gacek, M. R. (1993). Cochlear pathology in presbycusis [Article]. *Annals of Otology Rhinology and Laryngology*, 102(1), 1-16.
- Siegbahn, M., Engmér Berglin, C., Hultcrantz, M., & Asp, F. (2021). Adults with unilateral congenital ear canal atresia - sound localization ability and recognition of speech in competing speech in unaided condition. *Acta Otolaryngol*, 141(7), 689-694. <https://doi.org/10.1080/00016489.2021.1921843>
- Simpson, A. N., Simpson, K. N., & Dubno, J. R. (2018). Healthcare Costs for Insured Older US Adults with Hearing Loss. *Journal of the American Geriatrics Society*, 66(8), 1546-1552. <https://doi.org/10.1111/jgs.15425>
- Sininger, Y. S., & de Bode, S. (2008). Asymmetry of temporal processing in listeners with normal hearing and unilaterally deaf subjects. *Ear Hear*, 29(2), 228-238. <https://doi.org/10.1097/aud.0b013e318164537b>
- Sladen, D. P., Frisch, C. D., Carlson, M. L., Driscoll, C. L. W., Torres, J. H., & Zeitler, D. M. (2017). Cochlear Implantation for Single-Sided Deafness: A Multicenter Study [Article]. *Laryngoscope*, 127(1), 223-228. <https://doi.org/10.1002/lary.26102>
- Souza, J. C., Bento, R. F., Pereira, L. V., Ikari, L., Souza, S. R., Della Torre, A. A., & Fonseca, A. C. (2016). Evaluation of Functional Outcomes after Stapes Surgery in Patients with Clinical Otosclerosis in a Teaching Institution. *Int Arch Otorhinolaryngol*, 20(1), 39-42. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1563540>
- Stillman, J. A., Zwislocki, J. J., Zhang, M., & Cefaratti, L. K. (1993). Intensity just-noticeable differences at equal-loudness levels in normal and pathological ears. *J Acoust Soc Am*, 93(1), 425-434. <https://doi.org/10.1121/1.405622>
- Su, P. J., Hsu, C. C., Lin, H. C., Huang, W. S., Yang, T. L., Hsu, W. T., . . . Hsu, Y. C. (2017). Age-related hearing loss and dementia: a 10-year national population-based study [Article]. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 274(5), 2327-2334. <https://doi.org/10.1007/s00405-017-4471-5>
- Svobodova, V., Profant, O., Kluch, J., & Plzak, J. (2022). Přínos vysokofrekvenční audiometrie – retrospektivní studie. *Otorhinolaryngology & Phoniatics*, 71, 119-130. <https://doi.org/10.48095/ccorl2022119>
- Svobodova, V., Profant, O., Plzak, J., & Syka, J. (2019). Asymetrická porucha sluchu. *Otorhinolaryngology & Phoniatics*, 1, s. 53-59.
- Svobodova, V., Profant, O., Syka, J., Tothova, D., & Bures, Z. (2024). The Influence of Asymmetric Hearing Loss on Peripheral and Central Auditory Processing Abilities in Patients with Vestibular Schwannoma. *V recenzním řízení*.
- Svobodová, V., Profant, O., Škoch, A., Tintěra, J., Tóthová, D., Chovanec, M., . . . Syka, J. (2024). The effect of aging, hearing loss, and tinnitus on white matter in the human auditory system revealed with fixel-based analysis. *Front Aging Neurosci*, 15, 1283660. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1283660>
- Syka, J. (2002). Plastic changes in the central auditory system after hearing loss, restoration of function, and during learning. *Physiol Rev*, 82(3), 601-636. <https://doi.org/10.1152/physrev.00002.2002>

- Syka, J. (2016). Presbyakuze. *Otorhinolaryngology & Phoniatics*, 65, 211-220.
- Syka, J., Voldrich, L., & Vrabec, F. (1981). Physiology and pathophysiology of vision and hearing. In (pp. 13-22): Avicenum.
- Tadros, S. F., Frisina, S. T., Mapes, F., Kim, S., Frisina, D. R., & Frisina, R. D. (2005). Loss of peripheral right-ear advantage in age-related hearing loss. *Audiol Neurootol*, 10(1), 44-52. <https://doi.org/10.1159/000082307>
- Tamplen, M., Schwalje, A., Lustig, L., Alemi, A. S., & Miller, M. E. (2016). Utility of Preoperative Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging in Adult and Pediatric Cochlear Implant Candidates [Article]. *Laryngoscope*, 126(6), 1440-1445. <https://doi.org/10.1002/lary.25659>
- Thai-Van, H. (2013). Unilateral deafness: a unique model for the investigation of functional plasticity mechanisms in the human auditory cortex. *Clin Neurophysiol*, 124(7), 1267-1268. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.02.015>
- Tibbetts, K., Ead, B., Umansky, A., Coalson, R., Schlaggar, B. L., Firszt, J. B., & Lieu, J. E. C. (2011). Interregional Brain Interactions in Children with Unilateral Hearing Loss. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 144(4), 602-611. <https://doi.org/10.1177/0194599810394954>
- Tournier, J. D., Smith, R., Raffelt, D., Tabbara, R., Dhollander, T., Pietsch, M., . . . Connelly, A. (2019). MRtrix3: A fast, flexible and open software framework for medical image processing and visualisation. *Neuroimage*, 202, 116137. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116137>
- Tunkel, D. E., Bauer, C. A., Sun, G. H., Rosenfeld, R. M., Chandrasekhar, S. S., Cunningham, E. R., . . . Whamond, E. J. (2014). Clinical practice guideline: tinnitus. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 151(2 Suppl), S1-S40. <https://doi.org/10.1177/0194599814545325>
- Tustison, N. J., Avants, B. B., Cook, P. A., Zheng, Y., Egan, A., Yushkevich, P. A., & Gee, J. C. (2010). N4ITK: improved N3 bias correction. *IEEE Trans Med Imaging*, 29(6), 1310-1320. <https://doi.org/10.1109/TMI.2010.2046908>
- Uchida, Y., Sugiura, S., Ando, F., Nakashima, T., & Shimokata, H. (2010). Diabetes reduces auditory sensitivity in middle-aged listeners more than in elderly listeners: a population-based study of age-related hearing loss. *Med Sci Monit*, 16(7), PH63-68.
- Vannson, N., James, C. J., Fraysse, B., Lescure, B., Strelnikov, K., Deguine, O., . . . Marx, M. (2017). Speech-in-noise perception in unilateral hearing loss: Relation to pure-tone thresholds and brainstem plasticity. *Neuropsychologia*, 102, 135-143. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.06.013>
- Veraart, J., Novikov, D. S., Christiaens, D., Ades-Aron, B., Sijbers, J., & Fieremans, E. (2016). Denoising of diffusion MRI using random matrix theory. *Neuroimage*, 142, 394-406. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.08.016>
- Vos, S. B., Haakma, W., Versnel, H., Froeling, M., Speleman, L., Dik, P., . . . Grolman, W. (2015). Diffusion tensor imaging of the auditory nerve in patients with long-term single-sided deafness. *Hearing Research*, 323, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2015.01.010>
- Wang, X. C., Fan, Y., Zhao, F., Wang, Z. M., Ge, J. Q., Zhang, K., . . . Liu, P. N. (2014). Altered Regional and Circuit Resting-State Activity Associated with Unilateral Hearing Loss. *Plos One*, 9(5), Article e96126. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096126>
- Watier-Launey, C., Soin, C., Manceau, A., & Ployet, M. J. (1998). Necessity of auditory and academic supervision in patients with unilateral hearing disorder. In (Vol. Annales

- D'oto-laryngologie et de Chirurgie Cervico Faciale : Bulletin de la Societe D'oto-laryngologie des Hopitaux de Paris, 115(3):149-155.).
- Wei, B. P. C., Stathopoulos, D., & O'Leary, S. (2013). Steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(7), Article Cd003998. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003998.pub3>
- Wettstein, V. G., & Probst, R. (2018). Right Ear Advantage of Speech Audiometry in Single-sided Deafness. *Otol Neurotol*, 39(4), 417-421. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001756>
- Wu, C. M., Ng, S. H., & Liu, T. C. (2009). Diffusion Tensor Imaging of the Subcortical Auditory Tract in Subjects with Long-Term Unilateral Sensorineural Hearing Loss. *Audiology and Neuro-Otology*, 14(4), 248-253. <https://doi.org/10.1159/000191282>
- Yin, T. C., Hirsch, J. A., & Chan, J. C. (1985). Responses of neurons in the cat's superior colliculus to acoustic stimuli. II. A model of interaural intensity sensitivity. *J Neurophysiol*, 53(3), 746-758. <https://doi.org/10.1152/jn.1985.53.3.746>
- Yoo, H. B., De Ridder, D., & Vanneste, S. (2016). The Importance of Aging in Gray Matter Changes Within Tinnitus Patients Shown in Cortical Thickness, Surface Area and Volume. *Brain Topogr*, 29(6), 885-896. <https://doi.org/10.1007/s10548-016-0511-5>
- Zaehle, T., Wüstenberg, T., Meyer, M., & Jäncke, L. (2004). Evidence for rapid auditory perception as the foundation of speech processing: a sparse temporal sampling fMRI study. *Eur J Neurosci*, 20(9), 2447-2456. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03687.x>
- Zheng, X. Y., McFadden, S. L., & Henderson, D. (1998). Faster recovery in central than in peripheral auditory system following a reversible cochlear deafferentation. *Neuroscience*, 85(2), 579-586. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(97\)00603-9](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(97)00603-9)
- Zivari Adab, H., Chalavi, S., Monteiro, T. S., Gooijers, J., Dhollander, T., Mantini, D., & Swinnen, S. P. (2020). Fiber-specific variations in anterior transcallosal white matter structure contribute to age-related differences in motor performance. *Neuroimage*, 209, 116530. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116530>