

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

Změny ve sluchovém systému u jednostranné hluchoty, presbyakuze a tinitu

MUDr. Veronika Svobodová

22. 4. 2024

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Experimentální chirurgie

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Zdeněk Krška, DrSc.

Školící pracoviště: Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FN
v Motole, Ústav experimentální medicíny AV ČR

Školitel: prof. MUDr. Josef Syka, DrSc.

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

OBSAH

1. ABSTRAKT	1
2. ABSTRACT	2
3. ÚVOD	4
4. CÍLE	7
5. METODIKA A STATISTICKÉ ZPRACOVÁNÍ.....	8
6. VÝSLEDKY	12
7. DISKUZE.....	13
8. ZÁVĚR	16
9. POUŽITÁ LITERATURA	17

1. 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 modulace (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.

2. 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 fixel-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. Fixel-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 fixel 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.

3. ÚVOD

Pravá a levá sluchová dráha savců jsou vzájemně propojeny na několika úrovních. 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. Pacienty s asymetrickou percepční poruchou sluchu (ASNHL – asymmetric sensorineural hearing loss, zkráceně AHL, její extrémní formou je jednostranná hluchota, single-sided deafness – SSD) v běžném životě nejvíce limituje zhoršené porozumění řeči. To je způsobeno absencí několika procesů, které jsou přítomné u bilaterálního slyšení – efektu akustického stínu hlavy, „squelch“ efektu a efektu binaurální sumace. AHL může u dítěte omezit jeho verbálně-kognitivní, lingvistický a sociální vývoj (Watier-Launey et al., 1998).

Etiologické spektrum AHL 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. 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 Mèniérovy nemoci nebo otosklerózy, i mírná traumata), následující

poruchy cévní a hematologické, neoplázie a autoimunitní choroby. 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), 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). O vertebrogenní příčině AHL hovoříme ve spojitosti s vertebrobazilární insuficiencí (Hsu et al., 2016).

Hlavní nástroj metodiky studií zkoumajících vliv AHL u lidí představuje magnetická rezonance (MRI). Jejím prostřednictvím jsme schopni monitorovat anatomické a funkční změny. 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).

Terapie AHL je možná, proces obnovení binaurálního slyšení ale trvá několik let. 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 BAHĐ (bone anchored hearing device). V posledních letech přichází možnost použití aktivních středoušních implantátů, v případě těžkých poruch sluchu až hluchoty je zlatým standardem kochleární implantace. V České republice byla jednostranná hluchota zařazena mezi indikační kritéria ke kochleární implantaci v roce 2019.

Nejčastější poruchou sluchu v populaci je presbyakuze neboli stařecká nedoslýchavost. Do jisté míry se jedná o fyziologický proces (Syka, 2016). 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). 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 (Cruickshanks 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 (Schuknecht & Gacek, 1993). V současnosti se více pozornosti dostává také centrálním změnám provázejícím presbyakuzi (Syka, 2002).

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

Kauzální léčba presbyakuze v současnosti není možná. 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). Nejpoužívanější metodou je rehabilitace pomocí sluchadel. 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 trvající 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, vazodilatancí 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.

4. 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).

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.

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 (IC), Heschlův gyrus (HG) a planum temporale (PT) jako zástupci částí sluchové dráhy. Dále dráhy spojující centrální sluchové oblasti s limbickým systémem (anteriorní insula – Ins, hipokampus – Hip a amygdala – Amg). Též byl sledován rozsah ovlivnění těchto struktur nedoslýchavostí a tinitem.

5. METODIKA A STATISTICKÉ ZPRACOVÁNÍ

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.

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. 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). Baterie experimentálních audiologických testů zahrnovala následující testy sluchových schopností:

- Vysokofrekvenční tónová audiometrie (VFA) – sluchový práh byl stanoven pro obě uši s krokem 5 dB pro rozšířené frekvenční spektrum. 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 oboustranně 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) ve frekvenčním pásmu 0 – 22,05 kHz).
- 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. 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 stížených AHL.
- Detekce pauzy v šumu (gap detection threshold, GDT) – 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.
- Difference limen pro intenzitu (difference limen of intensity, DLI) – jako stimulus byly použity pulzy bílého šumu o základní intenzitě 60 dB. 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.

Rutinám i experimentálním audiologickým testům jsme podrobili 25 pacientů s asymetrickou poruchou sluchu (průměrný věk: 50 ± 2.2 let, 13 mužů, 12 žen) a 24 normálně slyšících dobrovolníků. 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 (VS). Všechny sluchové testy byly prováděny před jakoukoli aktivní léčbou nádoru. Pacienti sluchovou vadou v době provádění pokusů trpěli 18 měsíců až 6 let. Šest pacientů neudávalo tinitus, zbylých 19 pacientů tinitus mělo. 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).

Využitelnost MRI na principu voxelů je v případě zobrazení bílé hmoty nižší než u šedé hmoty mozkové. Pro studium bílé hmoty jsou velmi užitečné difuzně vážené obrazy (DWI – diffusion-weighted images). 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 obsahují více populací různě orientovaných axonů. Kvantitativní vyšetřování bílé hmoty založené na počtu voxelů tak není dostatečně specifické. V nedávné minulosti došlo k vytvoření nové metody zpracování DWI, nazývané fixel-based analysis (FBA). Termín fixel zavedli autoři k označení jednotlivé populace nervových vláken v rozsahu konkrétního voxelu (Raffelt et al., 2017). Matematický model umožňuje extrahovat parametry této populace. FBA kombinuje informace o makroskopické morfologii a mikroskopické denzitě vláken a charakterizuje kompletně bílou hmotu. Umožňuje 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).

V této studii jsme FBA použili ke sledování změn v bílé hmotě souvisejících se stárnutím a tinitem. Vyšetřované nervové dráhy zahrnovaly dráhy mezi colliculus inferior, Heschlovým gyrem, planum temporale a strukturami limbického systému

(přední insula, hippocampus, amygdala). 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.

Bylo zvoleno 26 párů ROI (region of interest) a vytvořeny jimi procházející traktogramy, 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.

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). Vyšetřovaní vykazovali normakuzi nebo sensorineurální poruchu sluchu a symetrický sluch. 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). 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). 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 tinitu. Mladé kontroly (young controls, YC) s normakuzí (normal hearing, NH) a bez tinitu (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).

6. VÝSLEDKY

- Tónová audiometrie v tichu a šumu – 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. Po vyhodnocení vlivu šumu na sluchový práh se ukázalo, že v případě kontrol a HE byl posun prahu vyvolaný šumem srovnatelný, zatímco u DE šum pozadí nevyvolal v průměru téměř žádný posun prahu
- 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. Při měřeních separátně z HE a DE se však již projevil významně horší výsledek DE. Obdobně binaurálně prováděné vyšetření detekce pauzy v šumu nezjistilo rozdíl mezi skupinami. Výsledky získané separátně z postiženého ucha byly signifikantně horší.
- 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. K posouzení vlivu ITD a ILD parametru každého zvlášť 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. Toto napovídá vyšší senzitivitu k ITD. Na druhou stranu vnímavost k ILD byla signifikantně vyšší u AHL skupiny, ve které měla vyšší sklon funkce charakterizující lateralizaci na základě ILD.
- Změny frekvence a intenzity – detekční práh pro FM se v průměru nelišil mezi NH a AHL skupinou. Srovnání kompletních dat také nevykázalo rozdíl mezi skupinami. Následné Bonferroniho post-testy neukazovaly rozdíl ani na jednotlivých modulovaných frekvencích. Je překvapivé, že AHL subjekty byly vnímavější ke změnám intenzity, hodnoty DLI byly v této skupině signifikantně nižší.
- MRI studie – vznikly čtyři skupiny normálně slyšících a dvě skupiny s poruchou sluchu. Ve skupině s tinitem bylo zařazeno 30 subjektů. Průměrná doba trvání tinitu byla 4,3 roku (od 0,5 roku do 8 let). Byla stanovena stranovost tinitu (18 subjektů mělo tinitus „v hlavě“, 7 subjektů vpravo, 8 subjektů vlevo) a výsledky THI dotazníku v této

skupině (18 subjektů hodnotilo dopad tinitu na kvalitu života jako minimální, 10 jako velmi mírný, 2 jako mírný, 2 jako závažný a nikdo jako katastrofický).

Provedení fixel-based analýzy přineslo hodnoty odpovídající segmentům traktů, které v důsledku stoupajícího věku klesají v parametrech FD, log FC and FDC. 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.

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), sestávaly z IC, HG, PT, HP, Amg a Ins anterior. 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.

7. DISKUZE

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. Možnosti srovnání výsledků našeho projektu s dalšími pracemi jsou omezené z důvodu odlišných vyšetřovacích protokolů a různých kritérií definice pacienta s asymetrickou sluchovou vadou.

- Řečová audiometrie v šumu – zjišťovali jsme schopnost rozumět řeči v šumu v situaci, kdy řeč i rušivý hluk vycházejí ze zdroje ve stejné lokalizaci, pravděpodobně dominovala zachovaná schopnost zdravého ucha. 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).

- 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 či rozvoji kompenzačních mechanismů AHL subjektů. Názory na tuto problematiku ale dosud nejsou zcela jednotné (Florentine, 1976), (McPartland et al., 1997), (Kumpik et al., 2010), (Keating et al., 2016).
- Časové zpracování – 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). Při vyšetření prováděném unilaterálně v HE se signifikantně významný rozdíl mezi AHL a NH skupinou neobjevil. Literatura dostupná k tomuto tématu nepodává jednoznačné závěry. 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. 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, zdá se, 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.

- 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 (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).

Za nedostatky a limity námi provedené audiologické 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.

- Změny v bílé hmotě způsobené presbykuzí a tinitem identifikované FBA – námi provedená 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). 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.

Presbykuze 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. Jejich výsledky dokazují, že ve strukturách limbického systému dochází v důsledku stárnutí k úbytku neuronů. Předmětem případných dalších výzkumů zůstává, do jaké míry úbytek ve zmíněných drahách mezi limbickým a sluchovým systémem ovlivňuje funkční typ poruchy sluchu, který presbykuzi typicky provází. Kromě změn v šedé hmotě byl studován i vliv stárnutí 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).

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).

8. 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 specificitu 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.

9. POUŽITÁ LITERATURA

- 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>
- ASHA. (2006). American Speech-Language-Hearing Association. Preferred practice patterns for the profession of audiology. In 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- Florentine, M. (1976). Relation between lateralization and loudness in asymmetrical hearing losses. *J Am Audiol Soc*, 1(6), 243-251.
- 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>
- 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>
- 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>

- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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)
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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., 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>
- 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))
- 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.
- Sargent, E. W., Herrmann, B., Hollenbeck, 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>
- 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., & Gacek, M. R. (1993). Cochlear pathology in presbycusis [Article]. *Annals of Oto 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>
- 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., Plzak, J., & Syka, J. (2019). Asymmetric Hearing Loss. *Otorhinolaryngology & Phoniatrics*, 1.
- 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). Presbycusis. *Otorhinolaryngology & Phoniatrics*, 65, 211-220.
- Syka, J., Voldrich, L., & Vrabc, F. (1981). Physiology and pathophysiology of vision and hearing. In (pp. 13-22): Avicenum.
- 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>
- 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>
- 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>
- 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).
- 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>
- 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>

SEZNAM PUBLIKACÍ DOKTORANDA

1. publikace *in extenso*, které jsou podkladem disertace

a) s impact factorem

- **Svobodová V.***, Profant O.*, Škoch A., Tintěra J., Tóthová D., Chovanec M., Čapková D., Syka J. (2024): The effect of aging, hearing loss, and tinnitus on white matter in the human auditory system revealed with fixel-based analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 15, doi.org/10.3389/fnagi.2023.1283660 (IF 4,8)
- **Svobodová V.**, Profant, O., Syka, J., Tóthová, D., & Bureš, Z. (2024). The Influence of Asymmetric Hearing Loss on Peripheral and Central Auditory Processing Abilities in Patients with Vestibular Schwannoma (v recenzním řízení)
- Fuksa J., Profant O., Tintěra J., **Svobodová V.**, Tóthová D., Škoch A. and 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. doi: 10.3389/fnins.2022.921873 (IF 4,3)
- Profant O., Škoch A., Tintěra J., **Svobodová V.**, Kuchárová D., Svobodová Burianová J. and Syka J. (2020) The Influence of Aging, Hearing, and Tinnitus on the Morphology of Cortical Gray Matter, Amygdala, and Hippocampus. *Front. Aging Neurosci.* 12:553461. doi: 10.3389/fnagi.2020.553461 (IF 4,8)
- Profant O., Jilek M., Bures Z., Vencovsky V., Kucharova D., **Svobodova V.**, Korynta J., Syka J.: Functional Age-Related Changes Within the Human Auditory System Studied by Audiometric Examination. *Front Aging Neurosci.* 11, 2019;26. doi: 10.3389/fnagi.2019.00026. eCollection 2019. (IF 4,8)
- Bureš Z., Profant O., **Svobodová V.**, Tóthová D., Vencovský V., Syka J.: Speech Comprehension and Its Relation to Other Auditory Parameters in Elderly Patients With Tinnitus. *Frontiers in Aging Neuroscience* 11, 219, 2019. (IF 4,8)

b) bez IF

- **Svobodová V.**, Profant O., Plzák J., Syka J.: Asymetrická porucha sluchu. Otorinolaryngol Foniatr, 68, 2019, 1, s. 53-59.

2. publikace in extenso bez vztahu k tématu disertace

a) s impact factorem

- Balatková Z, Bonaventurová M, Černý R, Lisý J, Brennerová S, Koucký V, Bandúrová V, **Svobodová V**, Fík Z, Komarc M, Mrázková E, Kučerová K, Hermann P, Čada Z: Does vestibular function correlate with objective MRI findings after vestibular schwannoma surgery? Acta Otorhinolaryngol Ital. 2023 Jun;43(3):212-220. doi: 10.14639/0392-100X-N2367 (IF 2,0)
- Fík Z., Vlasák A., Čada Z., Schuler R., Lazák J., **Svobodová V.**, Vokřál J., Zvěřina E., Betka J. První zkušenosti s využitím přímé monitorace sluchového nervu u operací vestibulárního schwannomu v České republice. Cesk Slov Neurol N 2021; 84(5): 477-480S. (IF 0,5)
- Brennerová*; Z. Balatková*; R. Černý, V. Koucky; V. Bandurová; **V. Svobodová**; M. Bonaventurová; M. Komarc; J. Plzák; Z. Čada. Možnosti chirurgické léčby u farmakorezistentní Ménièreovy choroby. Cesk Slov Neurol N 2021; 84/117(3): 263-268. (IF 0,5)

b) bez IF

- spoluautorka českého překladu MKN-11: Mezinárodní klasifikace nemocí: jedenáctá revize. Aktualizované vydání k 8. 2. 2024: kapitola 12, Onemocnění dýchacího systému. Národní centrum pro medicínské nomenklatury a klasifikace, registrační číslo projektu: CZ.03.4.74/0.0/0.0/15_025/0016089. (<https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/cs>)
- **Svobodová V.**, Brennerová, S., Balatková, Z., Kalitová, P., Černý, M., Valenta, T., Čada, Z.: Ušní šelest, příručka pro praxi České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP, 2023 (<https://www.otorinolaryngologie.cz/vzdelavani/prirucky-pro-praxi/>)
- **Svobodová V.**, Brennerová, S., Balatková, Z., Kalitová, P., Černý, M., Valenta, T., Čada, Z.: Ušní šelest, příručka pro praxi České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP, 2023; (<https://www.otorinolaryngologie.cz/vzdelavani/prirucky-pro-praxi/>)
- **Svobodová V.**, Profant O., Plzák J., Syka J.: Přínos vysokofrekvenční tónové audiometrie – retrospektivní studie. Otorinolaryng. a Foniatr. /Prague/, 71, 2022, 3, s. 119-130. doi: 10.48095/ccorl2022119