

UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2024

Tomáš Košťál

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Laboratorní biomarkery vztahující se k patofyziologii a léčbě tinnitu

Bakalářská práce

2024

Tomáš Košťál

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2023/2024

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Tomáš Košťál**
Osobní číslo: **C19242**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Laboratorní biomarkery vztahující se k patofyziologii a léčbě tinnitu**
Téma práce anglicky: **Laboratory Biomarkers Related to Pathophysiology and Treatment of Tinnitus**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Na základě informací z literatury uspořádejte současné znalosti o laboratorních markerech vztahujících se k patofyziologii a léčbě tinnitu.
2. Zaměřte se také na možnosti stanovení těchto biomarkerů, včetně podmínek kladených na preanalytickou fázi.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucí bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Pavla Žáková, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **22. prosince 2023**

Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2024**

prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.
děkan

L.S.

doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 29. února 2024

Prohlašuji:

Práci s názvem: Laboratorní biomarkery vztahující se k patofyziologii a léčbě tinnitu jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 1. 11. 2024

Tomáš Košťál v.r.

Poděkování

Tímto bych rád poděkoval vedoucí práce Mgr. Pavle Žákové Ph.D. za trpělivost, ochotu, čas, odborné vedení a rady při konzultacích. Také bych chtěl poděkovat své rodinně a přátelům za podporu během mého bakalářského studia.

ANOTACE

Tinnitus je lékařský stav, při němž postižení slyší pískání, hučení, zvonění či jiné ušní šelesty, které reálně neexistují, a tak značně znehodnocují kvalitu života. Tento stav často vyvolává vyšší dlouhodobý stres, úzkost i deprese. Sekundární tinnitus se od primárního liší tím, že má základní příčinu jako je Menierova choroba, dlouhodobý stres, z důsledku použití léků, stárnutí, dlouhého vystavení hluku nebo fyzickému traumatu. Tento stav se však nevyvine u všech lidí, i přestože trpí některou z možných příčin tinnitu. Tato práce popisuje příčiny, současnou diagnostiku pomocí biomarkerů a léčbu tinnitu. Již starověcí Egyptané tinnitus znali, ale i v dnešní době má léčba tinnitu dva hlavní problémy: diagnóza a léčba tinnitu.

KLÍČOVÁ SLOVA

Tinnitus, Biomarker, Sluch, Patofyziologie, Léčba

TITLE

Laboratory biomarkers related to the pathophysiology and treatment of tinnitus

ANNOTATION

Tinnitus is a medical condition in which the sufferer hears whistling, humming, ringing or other ear noises that do not actually exist, and thus greatly impair quality of life. This condition often causes increased long-term stress, anxiety and depression. Secondary tinnitus differs from primary tinnitus in that it has an underlying cause such as Meniere's disease, long-term stress, due to medication, aging, prolonged exposure to noise or physical trauma. However, this condition does not develop in all people, even though they suffer from any of the possible causes of tinnitus. This paper describes the causes, simultaneous diagnosis using biomarkers, and treatment of tinnitus. The ancient Egyptians already knew tinnitus, but even today the treatment of tinnitus has two main problems: diagnosis and treatment of tinnitus.

KEYWORDS

Tinnitus, Biomarker, Hearing, Pathophysiology, Treatment

OBSAH

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK.....	10
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK	11
ÚVOD.....	11
1. Sluchové ústrojí	12
1.1. Vnější ucho	12
1.1.1. Boltec	12
1.1.2. Zevní zvukovod	12
1.1.3. Bubínek.....	13
1.2. Střední ucho	13
1.2.1. Středoušní kůstky.....	13
1.3. Vnitřní ucho	13
1.3.1. Kostěný labyrint.....	13
1.3.2. Hlemýžď'	14
1.3.3. Cortiho orgán	14
1.3.4. Zevní vláskové buňky	14
1.3.5. Vnitřní vláskové buňky.....	14
1.4. Sluchový rozsah lidského ucha.....	15
1.5. Sluchová dráha.....	16
1.6. Část vestibulární	17
2. Tinnitus	18
2.1. Obecné typy tinnitu.....	19
2.1.1. Objektivní tinnitus	19
2.1.2. Subjektivní tinnitus	20
2.1.3. Konduktivní tinnitus	23
2.1.4. Přejídný tinnitus	24
2.2. Mechanismus subjektivního tinnitu	25
2.2.1. Teorie	25
2.2.2. Buněčná úroveň	25
2.2.3. Systémová úroveň.....	26
2.3. Příčiny tinnitu	29
2.3.1. Vystavení hlasitým zvukům.....	29
2.3.2. Menierova choroba	29
2.3.3. Ototoxické léky.....	29

2.3.4.	Cytostatické léky.....	30
2.3.5.	Salicyláty	31
2.3.6.	Klomipramin.....	31
2.3.7.	Stres	32
2.4.	Diagnóza	33
2.4.1.	Měření tinnitu	33
2.4.2.	Měření hlasitosti tinnitu.....	33
2.4.3.	Měření tónu tinnitu	34
2.4.4.	Zobrazovací metody	34
2.5.	Léčebné přípravky	34
2.5.1.	Ginkgo Biloba.....	35
2.5.2.	Caroverin	36
2.6.	Terapie	36
2.6.1.	Kognitivně behaviorální terapie (CBT)	36
2.6.2.	Tinnitus Retraining Therapy (TRT).....	37
3.	Biomarkery	38
3.1.	Problémy s biomarkery	38
3.1.1.	Heterogenita tinnitu	38
3.2.	Současné potenciální biomarkery	39
3.2.1.	Sluchová odezva mozkového kmene (ABR).....	39
3.2.2.	Evokované potenciály	41
3.2.3.	Endokrinní parametry	42
3.2.4.	Neurologické parametry	43
3.2.5.	Hemostatické parametry	46
3.2.6.	Oxidativní parametry	47
3.2.7.	Lipidové parametry	48
3.2.8.	Immunologické parametry	50
3.2.9.	Zánětlivé parametry	51
4.	Závěr	55
5.	Použitá literatura	56

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázek 1. Sluchové ústrojí, upraveno dle [1]	12
Obrázek 2. Zobrazení mediánu audiogramů zobrazuje ztrátu sluchu u mužů a žen ve věku 30, 40, 50, 60, 70 a 80 let života. Červeně jsou zobrazeny ztráty sluchu dle ISO 7029, převzato z [7]	15
Obrázek 3. Obecné schéma podtypů tinnitu, upraveno dle [15–19].....	19
Obrázek 4. Přehled jednotlivých oblastí mozku, tučně jsou zvýrazněny struktury zapojené do tinnitu, upraveno dle [60]	27
Obrázek 5. Reakce na stres zahrnuje různé nervové a hormonální dráhy: HHŠ – osa hypothalamus-hypofýza-štítná žláza, HHN – osa hypothalamus-hypofýza-nadledviny, ANS – autonomní nervový systém, upraveno dle [89].....	32
Obrázek 6. Grafická reprezentace komplexní povahy tinnitu a vzájemné překrytí jeho symptomů, převzato z [121]	39
Obrázek 7. Grafické znázornění měření a vrcholů elektrické aktivity, převzato z [123]	40

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

TMJD – onemocnění temporomandibulárního kloubu

TTTS – tonický syndrom napínače bubínku

GABA – kyselina gama-aminomáselná

MGB – mediální genikulární těleso

DCN – dorzální kochleární jádro

IC – spodní párový hrbolek

AC – sluchová kůra

CBT – kognitivně behaviorální terapie

TRT – "tinnitus retraining therapy"

ABR – sluchová odezva mozkového kmene

AEPs – sluchové evokované potenciály

LAEP – pozdní sluchové evokované potenciály

BDNF – neurotrofický faktor derivovaný z mozku

MPV – střední objem krevních destiček

SOD1 – superoxid dismutáza 1

TC – celkový cholesterol

HDL – vysokodenzitní lipoprotein

LDL – nízkodenzitní lipoprotein

TG – triglyceridy

TNF- α – faktor nádorové nekrózy α

CRP – C-reaktivní protein

NLR – poměr neutrofilů vůči lymfocytům

TAS – celkový antioxidační status

TOS – celkový oxidační status

OSI – index oxidačního stresu

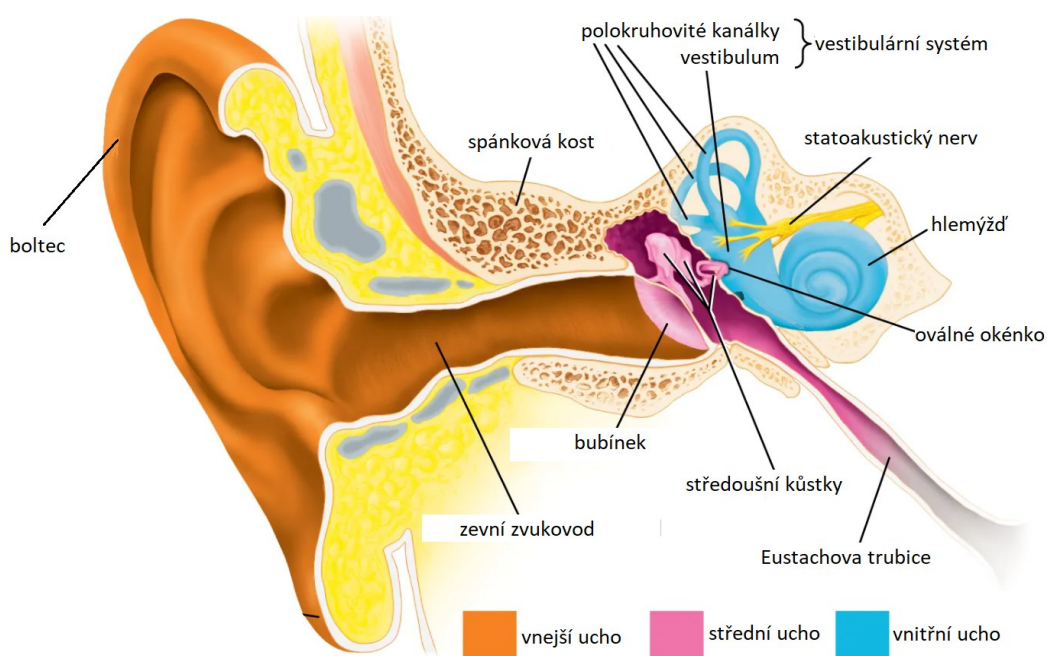
PON – paraoxonáza

ÚVOD

Již v polovině prvního roku bakalářského studia se u mě vyskytl symptom jménem tinnitus. Nejsem si jist, zda byl způsoben dlouhodobým poslechem hudby, která byla tišší než běžná konverzace, nebo stresem ze zkoušek. V prvních dnech jsem se s touto poruchou snažil sám vyrovnat a k lékařům jsem šel až třetí den. V nemocnici jsem byl velice překvapen, když mi oznámili, že mám sluch v pořádku a žádný z audiogramů, krevních rozborů ani magnetická rezonance neodhalily žádné anomálie. Svůj problém jsem řešil dál, protože jsem se začal opravdu trápit a tinnitus nedával žádný pokoj, ba dokonce v hlasitosti zesiloval. Z každé polikliniky jsem odcházel se stejnou odpovědí, že „tinnitus se úspěšně neléčí“. Nedokázal jsem přijmout, že na symptom, kterým trpí desítky milionů lidí jenom v Evropě i s dnešní úrovní zdravotnictví neexistují žádné léky krom terapií. Po internetu jsem hledal všechno možné a zjistil, že největším problémem pro dnešní výzkum tinnitu je, že ho ani nedokážeme objektivně změřit. Proto jsem se rozhodl napsat svou bakalářskou práci na téma tinnitu a biomarkerů, protože s tinnitem již mám nějaké zkušenosti. Mým cílem je shrnout informace o tinnitu a biomarkerech, které s tinnitem souvisí. Věřím, že uvedené biomarkery mají do budoucna potenciál nám pomoci se tohoto symptomu zbavit či nám alespoň částečně od něj ulevit.

1. Sluchové ústrojí

Lidské ucho, orgán sluchového ústrojí, je párový orgán umístěn symetricky po stranách hlavy, tím je umožněno prostorové a směrové slyšení. Skládá se z 3 hlavních částí: vnější ucho, střední ucho a vnitřní ucho.



© Encyclopædia Britannica, Inc.

Obrázek 1. Sluchové ústrojí, upraveno dle [1]

1.1. Vnější ucho

Vnější neboli zevní ucho se skládá z boltce, zevního zvukovodu a je zakončeno bubínkem. Funkce vnějšího ucha je vedení akustických vln k bubínku, jenž je rozhraním mezi vnějším a středním uchem.[2]

1.1.1. Boltec

Jedná se o konkávní útvar tvořený chrupavkou kromě ušního lalůčku, horní okraj se nachází ve výši kořene nosu, dolní okraj v úrovni *spina nasalis anterior*. Běžně je připojen k hlavě v úhlu okolo 20° až 40°. Ztráta boltce nemá pro lidi na rozdíl od zvířat významné následky. [2]

1.1.2. Zevní zvukovod

Kůže pokrývající zvukovod je opatřena jemným chmýřím a obsahuje četné mazové žlázy, které tvoří hnědožlutý maz (cerumen), ten chrání zvukovod proti infekcím a

nečistotám. Zvukovod je trubice tvořena chrupavkou, podpurnými měkkými tkáněmi, paratubálními svaly a kostěnými strukturami. Funkcí zvukovodu je vést akustickou energii do středního ucha, množství energie je ovlivněno velikostí a tvarem zvukovodu. Zvukovod se chová jako akustický rezonátor a zesiluje frekvence s maximem okolo 3,5 kHz. [3] Horní a zadní stěna zvukovodu přecházejí plynule v bubínek, přední a dolní stěna svírají s bubínkem ostrý úhel 55°. [2]

1.1.3. Bubínek

Bubínek je tenká, poloprůhledná, šedorůžová membrána oválného tvaru, která odděluje zevní zvukovod od bubínkové dutiny. Jeho okraj je z vazivové chrupavky, jenž přirůstá k bubínkové kosti. Bubínek se rozkmitá v rytmu zvukového vlnění a tyto kmity převádí na soustavu středoušních kůstek (*ossicula auditus*). [4]

1.2. Střední ucho

Střední ucho je tvořeno bubínkovou (středoušní) dutinou spojenou Eustachovou trubicí se zadní částí nosohltanu, toto propojení slouží k vyrovnávání tlaku ve středním uchu. Tento spoj má i svou nevýhodu, touto cestou se do středního ucha může dostat infekce a způsobit zánět. [4]

1.2.1. Středoušní kůstky

Ve středním uchu se nachází tři středoušní kůstky, jsou to drobné útvary: kladívko, kovádlínka a třmínek se nachází v horní a zadní části bubínkové dutiny, jsou navzájem propojeny dvěma drobnými klouby a ke stěnám bubínkové dutiny krátkými vazy. Kladívko je jedním koncem připojeno k bubínku a druhým na kovádlínku. Kovádlínka je připojena ke třmínku, jenž dosedá na oválné okénko. Oválné okénko je pružná blanka, která dělí střední a vnitřní ucho. Přes tento systém je přeneseno kmitání bubínku na oválné okénko. [2]

1.3. Vnitřní ucho

Útvary vnitřního ucha jsou uloženy v kostěném pouzdru kosti skalní (*os petrosus*). Uvnitř kanálků kostěného labyrintu a dutinek je uloženo ústrojí rovnováhy a sluchu. [3]

1.3.1. Kostěný labyrint

Tento útvar, jehož stěny jsou tvořeny kompaktní kostí obklopené spongiosou, lze rozdělit na tři části: přední část zaobírá hlemýžď (kochlea), střední část se nazývá předsín

(vestibulum) a zadní část se skládá z tří polokruhovitých kanálků, jenž v něm začínají a zase v něm končí. V labyrintu se nachází dvě části, sluchové a rovnovážné, které spolu navzájem komunikují. [3]

1.3.2. Hlemýžď

V přední části kostěného labyrintu se nachází spirálovitě stočený kanálek vyplněný nestlačitelnou perilymfatickou tekutinou, který má u dospělého člověka dva a půl až dva a třičtvrtě závitů. Kanálek se otáčí kolem kostěné osy, mediolu, po celé délce hlemýždě vychází z mediolu kostěná ploténka, na kterou se upíná basilární a Reissnerova membrána, obě membrány tvoří hlemýžďový kanál, tzv. blanitý labyrint vyplněný endolymfou. Blanitý labyrint dělí hlemýždě na dvě komory, *scala tympani* a *scala vestibuli*, a sám se dělí na *labyrinthus vestibularis* a *labyrinthus cochlearis*. *Labyrinthus vestibularis*, s rovnovážnou funkcí, je uložen v kostěném vestibulu a polokruhovitých kanálcích tak, že se jeho složky vznášejí v perilymfě. *Labyrinthus cochlearis*, s funkcí sluchovou, je pevně přirostlý k periostu kostěného hlemýždě. [5]

1.3.3. Cortiho orgán

Cortiho orgán je složitá soustava podpůrných buněk a smyslových vláskových buněk. Základem orgánu jsou dvě řady podpůrných buněk, které mají cylindrický pilířovitý tvar s rozšířenou bází, zúženým středem a rozšířenou apikální částí. Obě řady jsou k sobě skloněny a tvoří trojúhelníkový Cortiho tunel. Po obou stranách Cortiho tunelu se nachází smyslové vláskové buňky. [4]

1.3.4. Zevní vláskové buňky

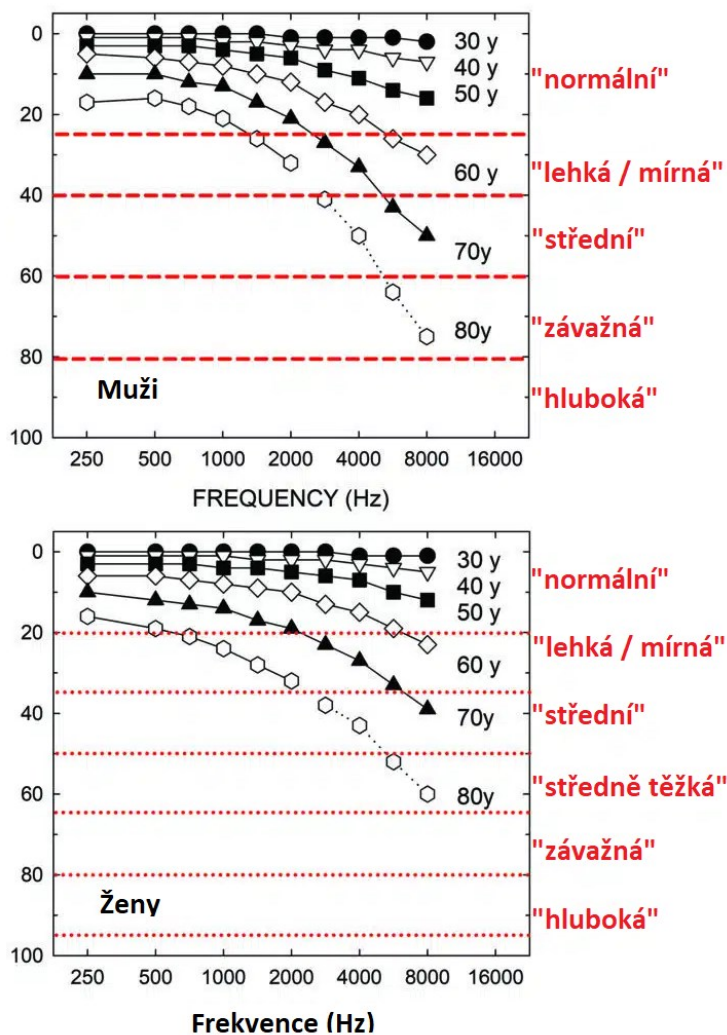
Tvar buněk je cylindrický, apikální část je pokryta stereociliemi a bazální část je připojena k aferentním i eferentním vláknům. Stereocilie snímají prohnutí hlemýžďového kanálu a vysílají elektrochemické impulsy připojeným nervům. [3]

1.3.5. Vnitřní vláskové buňky

Nachází se uvnitř Cortiho orgánu v blanitém hlemýždi. Tvar těchto buněk hruškovitý, na apikálním povrchu se nachází 50 až 60 vlásků a bazální část je v kontaktu s dendrity bipolárních neuronů. [6]

1.4. Sluchový rozsah lidského ucha

Rozsah slyšitelných frekvencí pro lidské ušní ústrojí se udává od asi 16 Hz do 20 kHz, čím mladší ucho, tím lépe slyší vysoké frekvence. Nejlépe lidské ucho vnímá tóny v rozsahu 500–4000 Hz. Též je schopné vnímat tóny od sluchového prahu do 120 dB, pohodlná hlasitost se vyskytuje okolo 40 do 60 dB. [6] Zvuky již nad 85 dB při dlouhodobém poslechu nad 8 hodin způsobují poškození vláskových buněk. Čas expozice vůči hlasitému zvuku se s každým navýšením hlasitosti zkracuje, nesmíme opomenout, že jednotka decibel je dvacetinásobným dekadickým logaritmem a zvýšení hlasitosti o 3 dB zvýší výkon dvojnásobně. Pokud zvuk přesahuje 120 dB, začne ucho vnímat bolest a hmatové vjemy. Stárnutím se rozsah frekvence snižuje. Grafická příloha č.2 zobrazuje audiogramy běžné populace dle stárnutí po deseti letech. [2, 4]



Obrázek 2. Zobrazení mediánu audiogramů zobrazuje ztrátu sluchu u mužů a žen ve věku 30, 40, 50, 60, 70 a 80 let života. Červeně jsou zobrazeny ztráty sluchu dle ISO 7029, převzato z [7]

1.5.Sluchová dráha

Když na ucho dopadají tóny v rozsahu slyšitelných frekvencí, putuje zvuk ze zevního ucha do bubínku a dále do středního ucha, středoušní kůstky vybudí chvění přes membránu oválného okénka pomocí třmínku do perilymfy v hlemýždi. Ta přenáší přes stěny blanitého hlemýždě chvění do endolymfy. Chvěním endolymfy se uvedou do pohybu bazilární a krycí membrány. Vzájemný posun membrán vede k prohnutí hlemýžd'ového kanálu a následně podráždí vláskové buňky v Cortiho orgánu. [8] Dle výšky tónu se prohne a podráždí jiná část hlemýžd'ového kanálu, nízké tóny prohnu přepážku na jeho konci, vysoké tóny prohnu přepážku na jeho začátku. [2] Dle polohy maximálního podráždění je sluchové ústrojí schopno rozpoznat výšku tónu (princip tonotopie). Průhyby hlemýžd'ového kanálu jsou v Cortiho orgánu následně převedeny na elektrochemické impulsy, které dále putují do připojených nervových vláken, ty tvoří nervus vestibulocochlearis (statoakustický nerv). Elektrochemické impulsy putují ze statoakustického nervu napříč mozkem do sluchových jader, tj. z pravého ucha do levé hemisféry a naopak. Ve sluchových jádrech se signály z obou uší zpracovávají, a přes tyto sluchová centra jsou informace přijímány ve sluchovém centru. Sluchové centrum se nachází ve sluchové kůře spánkového laloku. [6]

1.6. Část vestibulární

Vestibulární systém se prakticky dělí na dvě části, lineární a úhlovou. První část je tvořena dvěma váčky (utrículus a sacculus) ve vestibulu s vláskovými buňkami uloženými v makulách. Uvnitř makul se nachází malé krystalky, zvané statolity, tvořené uhličitanem vápenatým. Při lineárních pohybech hlavy dochází k podráždění vláskových buněk a k pohybu endolymfy. [2] Pohybem endolymfy je vyvolán posun statolitové membrány a krystalků (statolitů), které vedou k vychýlení a podráždění smyslových buněk. Makula utriculu reaguje na vodorovné pohyby, tj. do stran, dopředu, dozadu a makula sacculu na svislé pohyby hlavy, nahoru a dolů. Vzruchy ze smyslových buněk vedou do vestibulárních jader mozkového kmene. [6]

Druhá část je tvořena třemi na sebe kolmými polokruhovitými kanálky na zadní části kostěného labyrintu a receptory v ampulárních krístách. Kanálky jsou vyplněny endolymfou, ta přenáší pohyb na receptory ampulárních kríst a jejich kupul při rotačních pohybech hlavy. Vychýlení ampulárních kríst a kupul způsobí podráždění vláskových buněk. Vzniklé vzruchy jsou odvedeny do vestibulárních jader mozkového kmene. [6]

Díky obou částem vestibulární soustavy jsme schopni detekovat veškerá úhlová a lineární zrychlení hlavy, díky čemuž je mozek schopný udržovat rovnováhu těla a relativně stabilizovat obraz na sítnicích. Reflexně je tak řízeno držení těla a očí. [6]

2. Tinnitus

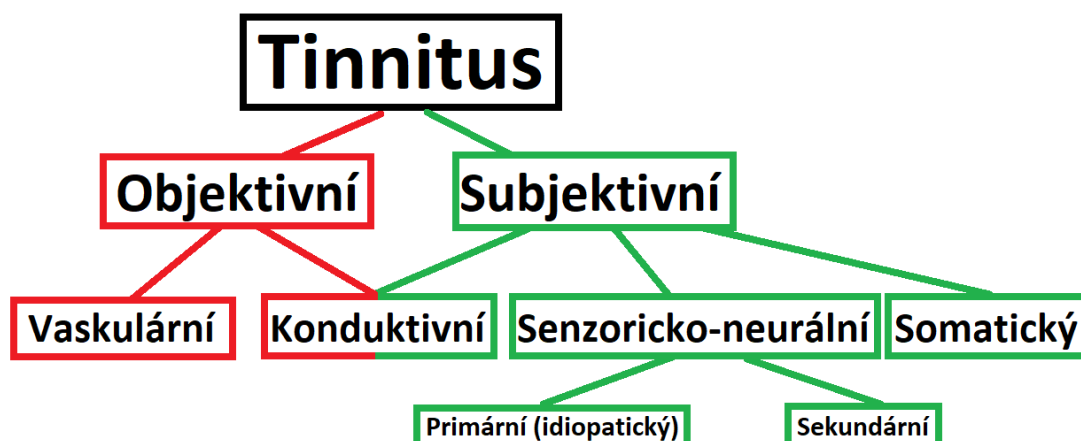
Tinnitus neboli ušní šelest není nemoc, nýbrž symptomem různého poškození či poruchy úseku sluchového ústrojí, tj. vnitřního ucha (hlemýždě), neuronálních spojů, sluchového centra v mozku (spánkový lalok) nebo nemusí být příčina umístěna ve sluchovém ústrojí vůbec a může být například způsoben dentálními problémy. [9, 10]

Tinnitus je charakterizovaný jako vnímání fantomového zvuku v jednom či obou uších nebo v hlavě, při absenci jakéhokoliv vnějšího zdroje zvuku. Tento stav postihuje 10 % až 25 % dospělých osob, až dvě třetiny sluchově postižených dětí a je jedním z nejvíce hlášených postižení mezi vojáky po bojovém nasazení. Nadměrné vystavení hlasitému zvuku je hlavním faktorem spojeným s tinnitem, ale ne vždy vedou k jeho vzniku. I lidé s normálním audiogramem mohou získat tinnitus bez známé příčiny. Ve zvířecích modelech se ekvivalentní poškození ušního aparátu vyskytuje s tinnitem i bez prokazatelného tinnitu. Nicméně, neurony přijímající signály ze statoakustického nervu v prodloužené míše vykazují odlišné, synchronizované vzory spontánního výboje pouze u zvířat, u kterých se vyvinul tinnitus. Tyto vzory aktivují centrální oblasti mozku, a nakonec vedou ke vzniku fantomového vnímání. [10–12]

Tinnitus je často popisován jako zvonění, šumění, bzučení, hučení či syčení, a proto název tinnitus vychází z latinského termínu „tinnire“ neboli zvonit. Zvuk může být nepřetržitý i přerušovaný, slabý nebo hlasitý a může mít nízkou nebo vysokou frekvenci. Může přicházet a odcházet nebo být přítomen po celou dobu. Někdy může pohyb hlavy, krku nebo očí nebo dotek určitých částí těla způsobit příznaky tinnitu nebo dočasně změnit kvalitu vnímaného zvuku. Studium tinnitus-specifických změn v populacích jednotlivých buněk nám umožňuje začít rozlišovat změny v nervové aktivitě, které jsou způsobeny tinnitem, od změn způsobených ztrátou sluchu. [10, 13]

Většina případů tinnitu je subjektivní, což znamená že zvuky slyší pouze trpící osoba. Avšak je potřeba rozlišovat mezi typy tinnitu, výjimečně zvuk pulzuje rytmicky, často v souladu se srdečním tepem. V těchto případech může lékař slyšet zvuky stetoskopem a pokud ano, považuje se za objektivní tinnitus. Obvykle má objektivní tinnitus identifikovatelnou příčinu a je léčitelný. [10, 14]

2.1. Obecné typy tinnitu



Obrázek 3. Obecné schéma podtypů tinnitu, upraveno dle [15–19]

2.1.1. Objektivní tinnitus

Tento typ tinnitu se nazývá objektivním, protože jej může slyšet i vyšetřující lékař. Typickým rysem objektivního tinnitu je jeho pravidelnost a konstantnost, pacienti si mohou stěžovat, že je tinnitus synchronní s tepem srdce nebo polykáním. Jeho příčin je mnoho, ale mezi nejčastější příčiny se řadí cévní malformace v oblasti středního či vnitřního ucha, aneurysma, křeče svalu napínače ušního bubínku (tensor tympani) a onemocnění temporomandibulárního kloubu (TMJD). Zpravidla se příčiny objektivního tinnitu odstraňují operativně. Pro TMJD se používá orfenadrin citrát, což je svalový relaxant díky svým anticholinergním a antihistaminickým efektům. Benzodiazepiny mohou pomoci snížit projevy tím, že mírní úzkost a působí jako relaxační prostředek na svaly. Piracetam, derivát kyseliny gama-aminomáselné, se běžně používá pro léčbu kortikálního myoklonu, avšak data o jeho efektu pro syndrom tensoru tympani jsou omezená. [20, 21]

2.1.1.1. Vaskulární tinnitus

Vaskulární tinnitus je druh tinnitu, který je charakteristický zvuky synchronními s tepem, což je způsobeno nepravidelným průtokem krve v blízkosti ucha. Tento typ tinnitu vzniká, když je turbulence krevního toku přenášena na kochleu (hlemýžď vnitřního ucha). Příčinou mohou být cévní anomálie, jako jsou arterioskleróza (zúžení cév), arteriovenózní malformace (abnormální spojení mezi tepnami a žilami) nebo vysoký nitrolební tlak. [22, 23]

2.1.2. Subjektivní tinnitus

Subjektivní tinnitus slyší pouze pacient a zdroj zvuku není identifikovatelný. Pro jeho kvantifikaci a kvalifikaci takového tinnitu neexistují žádná kritéria a závažnost závisí na vnímání pacienta. Navzdory množství nových pokroků a výzkumů je etiopatogeneze a léčba chronického tinnitu sporná. [18]

2.1.2.1. Dopady na populaci

2.1.2.1.1. Horší kvalita života

Subjektivní tinnitus představuje závažný problém hlavně v civilizovaných zemích, kde ovlivňuje 10 až 25 % celkové populace. V Evropské unii trpí tinnitem více než jeden ze sedmi dospělých. V nejzávažnějších případech tinnitus často vede k depresím a může vést i k sebevražedným tendencím. Statistiky ukazují, že s těžkým tinnitem se o sebevraždu pokusilo o 9 % žen a 5,5 % mužů více než lidé bez tohoto postižení. I ti s mírnějším tinnitem vykazují vyšší sklony k sebevražedným pokusům ve srovnání s osobami bez příznaků tinnitu. Dopad tinnitu na oblasti mozku odpovědné za emocionální regulaci je podobný dopadu chronické bolesti. S rostoucí stárnoucí populací, která je čím dál více vystavena hlasitým zvukům, se předpokládá, že incidence i závažnost tinnitu budou dále narůstat. [24]

2.1.2.1.2. Nespavost

Kvůli svému neúnavenému charakteru může způsobovat tinnitus u lidí jím trpících spánkové problémy. Usnout v úplném tichu bez okolního šumu pro ně může být mnohem těžší než pro lidi bez tinnitu. [24]

2.1.2.1.3. Ekonomické dopady

Dostupné studie o ekonomické zátěži tinnitu pro zdravotnické systémy, společnost, pacienty a jejich rodiny ukazují značné výdaje na zdravotní péči a nepřímé náklady. Hlavně náklady kvůli ztrátě produktivity se zdají nejvíce finančně náročné, na rozdíl od nákladů z vlastní kapsy, ty se zdají méně finančně zatěžující. Zjištění také naznačují přímý vztah mezi souvisejícími náklady (více vyšetření) a závažností tinnitu. Poznatky z existujících studií poukazují na několik nedostatečně prozkoumaných, ale pro tinnitus relevantních prediktorů jako je země původu, socioekonomické pozadí, věk, pohlaví, a závažnost a trvání tinnitu. Identifikace těchto prediktorů by mohla pomoci zdravotním systémům poskytnout lepší péči o

tinnitus a lépe ji organizovat. Též by identifikace pomohla se snížením zbytečných nákladů na neefektivní léčbu jak pro pacienty, tak i zdravotní systémy. [24, 25]

2.1.2.2. Senzorineurální tinnitus

Senzorineurální tinnitus je často lékaři rozdělen na primární a sekundární. Primární podtyp tinnitu má u lidí vyšší prevalenci než sekundární. [16–18, 26]

2.1.2.2.1. Primární tinnitus

Primární tinnitus, zvaný idiopatický, se dříve považoval za nemoc periferního sluchového ústrojí, jež nebyla způsobena žádnou očividnou příčinou. [27] Pokud akutní tinnitus u pacientů sám nezmizí do tří měsíců je považován za chronický. Současné teorie naznačují, že by zdrojem mohl být centrální sluchový nervový systém a je asociován se senzoneurální sluchovou ztrátou. Pro úspěšný management tinnitu je potřeba vyloučit léčitelné příčiny, aby byla nasazena správná léčba. [28]

2.1.2.2.2. Sekundární tinnitus

Na rozdíl od primárního tinnitu bez očividné příčiny, je sekundární tinnitus asociován s jinou patologií než senzoneurální sluchovou ztrátou. Sekundární tinnitus je oproti primárnímu vzácněji spojen s tinnitem, má mnoho příčin a některé z nich mohou být velice závažné. Příčiny se dělí na: infekční; metabolické; neurologické; otologické; somatické; toxikologické; traumatické; vaskulární.

Výčet příčin sekundárního tinnitu:

Infekční:	Bakteriální (Syfilis, Lymeská nemoc), plísňové, virové
Metabolické:	Diabetes mellitus, hyperlipidemie, nedostatek vitamínu B12
Neurologické:	Idiopatická intrakraniální hypertenze, spontánní intrakraniální hypotenze, typ I Chiariho malformace
Otologické:	Ucpání ucha mazem (cerumen), cholesteatom, cizí těleso, Menierovova nemoc, zánět středního ucha, otitis, otoskleróza, patulózní Eustachova trubice, prasklina bubínku
Somatotopické:	Úraz hlavy nebo krku, dysfunkce temporomandibulárního kloubu
Toxikologické:	Užívání léků nebo látek
Traumatické:	Odstranění ušního mazu, poranění hlavy, krku
Vaskulární:	Arteriální šelest; arteriovenózní malformace; karotidová ateroskleróza, disekce nebo tortuozita; Pagetova nemoc; vaskulární tumory; žilní hučení

Po odstranění příčin většinou sekundární tinnitus vymizí. [27, 29, 30]

2.1.2.3. Somatický tinnitus

Přibližně dvě třetiny osob trpících tinnitem mají schopnost ovlivnit intenzitu nebo tón svého tinnitu prostřednictvím dobrovolných či externích manipulací, jako byly pohyby očí, manipulací čelisti, aplikací tlaku na oblasti hlavy a krku, včetně temporomandibulárního kloubu. V některých případech bylo potřeba silnější manipulace, zatímco v jiných případech stačili mírnější manipulace k vyvolání změn ve vnímání hlasitosti či tónu tinnitu. [31, 32]

Somatický tinnitus se projevuje klinicky pozorovatelnou změnou výšky tónu a intenzity tinnitu, která je vyvolána somatickou stimulací. Tento fenomén, společně se spojitostí tinnitu s neurálními poruchami souvisejícími se somatosenzorickým systémem, naznačuje, že propojení mezi somatosenzorickým a sluchovým systémem může hrát v případě tinnitu klíčovou roli. Podpora pro tyto závěry přichází jak z anatomických, tak z fyziologických důkazů. [33]

Pokud je tinnitus způsoben pouze pohybem těla a jeho manipulací, především hlavy a krku. Tento typ tinnitu má šanci být vyléčen.

2.1.3. Konduktivní tinnitus

Konduktivní tinnitus vzniká v důsledku problémů ve vnějším nebo středním uchu, které ovlivňují přenos zvuku do vnitřního ucha. Příčiny mohou zahrnovat například ušní infekce, perforaci bubínku, narušení nebo fixaci řetězce kůstek ve středním uchu, glomické nádory (benigní nádory středního ucha) nebo myoklonus středního ucha (rytmické pohyby bubínku způsobené svalovými kontrakcemi). [15] Podtyp vzniklého tinnitu je u většiny příčin subjektivní, u myoklonálních a nádorových příčin a TTS je však přítomen tinnitus objektivní.

2.1.3.1. Ušní infekce

Akutní ušní infekce mohou být doprovázeny tinnitem, tinnitus většinou vymizí do jednoho měsíce po eliminaci infekce. Pokud je však tinnitus přítomen i po jednom a půl měsíci, může se tinnitus stát trvalým. Důvodem může být závažnější poškození středního či vnitřního ucha. Existuje také fenomén „odmaskování“ tinnitu, při kterém začne být již existující tinnitus vnímán kvůli dočasnému zhoršení sluchu a následně se na něj může pacient více soustředit. Tinnitus způsoben touto příčinou je subjektivní. [34–36]

2.1.3.2. Poruchy středního ucha

Jedná se o další poruchu způsobující převodní ztrátu sluchu, mezi příčiny patří perforace bubínku, poškození či ztuhnutí řetězce sluchových kůstek, Pagetova choroba, chronický zánět středního ucha, cholesteatoma a dysfunkce Eustachovy trubice. Jako symptom se u těchto poruch vyskytuje subjektivní tinnitus. [37–40]

2.1.3.3. Myoklonus

Myoklonus je prudké cukání svalů, které mohou postihovat jakýkoliv sval na těle a být nepravidelné či rytmické. V případě konduktivního tinnitu postihuje myoklonus alespoň jeden ze dvou svalů vyskytující se ve středním uchu, jsou to tensor tympani a stapedius. Existují také případy, kdy jsou postiženy svaly Eustachovy trubice, *levator veli palitini* nebo *tensor veli palitini*. Tinnitus je často objektivní a lze ho slyšet jako cvakání, bzučení, pulzování, tikání, bublání, bubnování, hučení či šubání, ale může být i subjektivní. [41–43]

2.1.3.4. Nádory středního ucha

Nádory glomus tympanicum jsou nejčastějšími nezhoubnými nádory středního ucha, kde vznikají z tympanického nervu. Jako symptom nádorů často vzniká konduktivní sluchová ztráta a tinnitus. Tinnitus je může být sensorineurálního (subjektivní) i pulzujícího (objektivní) charakteru. [43–46]

2.1.3.5. Syndrom tonického napínače bubínku

Tonický syndrom napínače bubínku (TTTS) je stav, kdy sval napínače bubínku ve středním uchu podléhá nechtěným, rytmickým kontrakcím. Tento syndrom způsobuje různé sluchové příznaky včetně objektivního tinnitu, který se projevuje jako rytmické zvuky nebo klikání v uchu. Tyto příznaky jsou často doprovázeny pocitem plnosti v uchu a častým "praskáním" v uchu. Snížená prahová hodnota reflexu tohoto svalu může také ovlivnit sluch, způsobovat jeho tlumení nebo zkreslení nízkých frekvencí. [20, 47]

2.1.4. Přejídný tinnitus

Jedná se o tinnitus, který je často popisován jako přejídný nebo střídavě se vyskytující. Míra prevalence se v literatuře dost liší. V epidemiologických studiích byl střídavý tinnitus identifikován jako nejvíce hlášený typ. U mladších lidí je tento typ tinnitu hlášen nejčastěji, zatímco u starších dospělých se častěji objevuje tinnitus kontinuální. [48–50] Časování a periodická frekvence přejídného tinnitu dosud nebyly prozkoumány, ale

pravděpodobně by byly velmi variabilní jak mezi jednotlivci, tak napříč případy s přechodným tinnitem. Protože tinnitus je ovlivněn několika faktory, které určují, zda bude či nebude vnímán, je náročné potvrdit, že přechodný tinnitus je skutečně přechodný. [51] Kontinuální tinnitus může být akustickým prostředím maskován, změněn nebo může jedinec být duševně rozptýlen, a tinnitus tak v danou chvíli nevnímá, i přestože je stále přítomen. Pacient si tak může myslet, že se jedná o tinnitus přechodný, ale ve skutečnosti by mohlo jít o tinnitus kontinuální. [52]

2.2.Mechanismus subjektivního tinnitu

2.2.1. Teorie

Dříve se výzkum tinnitu zaměřoval na vnitřní ucho, kochleární nervy a sluchový systém s cílem porozumět patofyziologii subjektivního tinnitu. V posledních letech se však zaměření přesunulo na tinnitové síť a jejich vzájemné vztahy s jinými oblastmi v mozku. Výzkum, který začal na úrovni ucha, byl efektivně přesunut na porozumění tinnitu na vyšších úrovních v nervovém systému. Sekce patologií tematicky pokrývá různé teorie a domněnky ohledně patologie tinnitu. Mechanismy jsou diskutovány v rámci tří kategorií: buněčné úrovni, systémové úrovni a ostatní.[53]

2.2.2. Buněčná úroveň

Do buněčné úrovně patologie tinnitu spadají tři mechanismy: zvýšená synchronie neuronů, změny v neurotransmisi a maladaptivní plasticita.

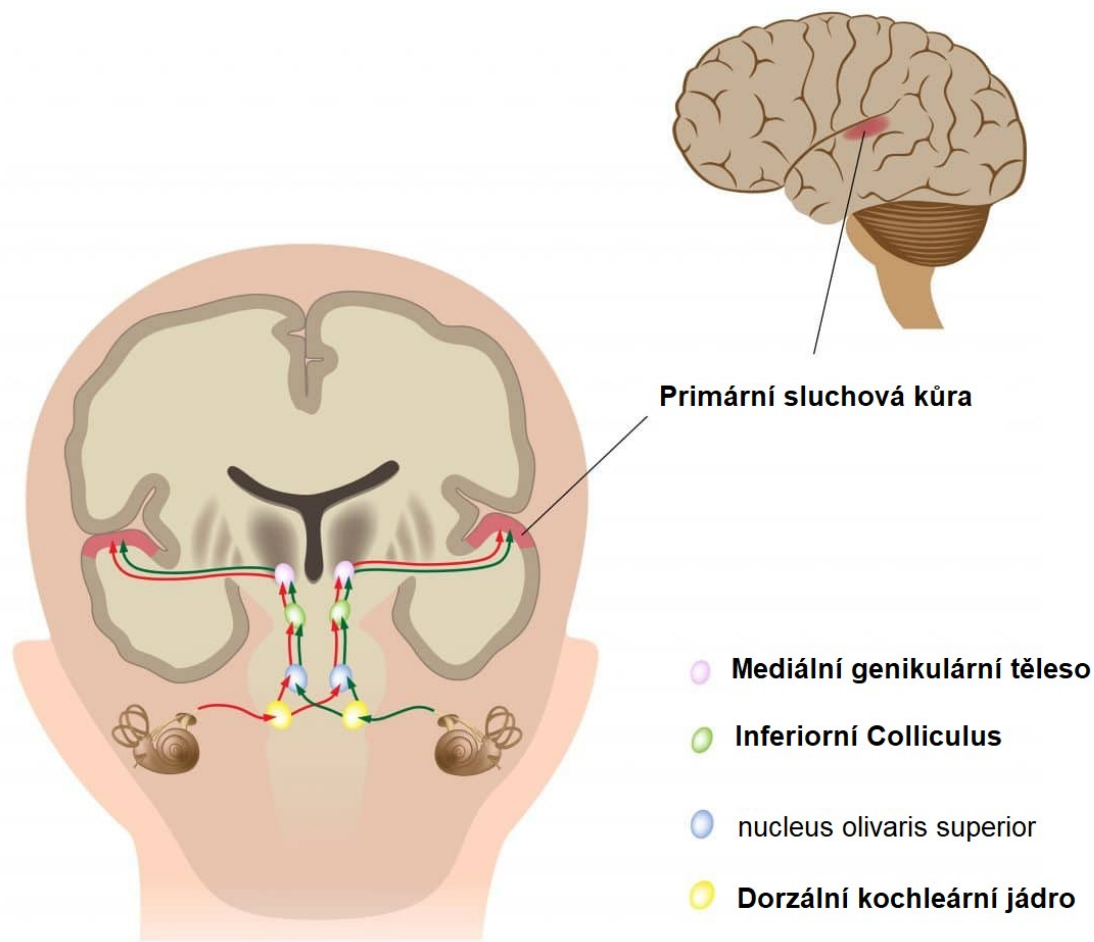
Nejvíce studovaným mechanismem patologie tinnitu na buněčné úrovni je zvýšená synchronizace neuronů. Způsobená ztráta sluchu vzniká nadměrným vystavením hluku, což vede k omezení nervových vzruchů do centrálního nervového systému. Absence sluchových podnětů způsobí zvýšenou spontánní aktivitu neuronů. [10, 54] Neurony v podstatě vysílají akční potenciály synchronizovaným způsobem, což vede k celkovému zvýšení nervové aktivity. Studie na zvířatech zaměřené na mediální genikulární těleso (MGB) ukázaly zvýšené výboje neuronů u zvířat s tinnitem ve srovnání s těmi, které ho nemají. Zvýšená synchronizace neuronů je tedy uznávaným faktorem v patologii tinnitu a do tohoto procesu je zapojeno několik sluchových struktur. Zvýšená synchronie neuronů je zapojena v teorii "centrální kontroly zisku", která předpokládá, že zvýšená synchronizace neuronů v centrálním sluchovém systému je způsobena senzorickou deprivací ušního hlemýždě. [54, 55]

Další mechanismus vzniku tinnitu na buněčné úrovni zahrnuje změny v neurotransmisi, které jsou úzce spjaty se zvýšenou synchronizací neuronů. Základní příčinou je ztráta inhibičního vlivu, což vede k nevyvážené činnosti excitačních mechanismů, které vytvářejí hyperexcitabilitu vnímanou jako tinnitus. [56] Studie Brozoskiho a jeho týmu zaměřené na léky selektivně působící na GABA receptory ($GABA_{AR}$) potvrdily spojitost mezi tinnitem a změnou neurotransmise. Studie prokázala snížení tinnitu perorálním podáváním taurinu (agonista $GABA_{AR}$), což naznačuje, že taurin zvyšuje inhibici neuronů v mediálním genikulárním tělese (MGB) a tím snižuje jejich zvýšenou aktivitu, což vede ke zmírnění tinnitu. [57]

Třetím mechanismem je maladaptivní plasticita, která vede ke zvýšené spontánní frekvenci vypalování a synchronizaci neuronů v centrálních sluchových strukturách, které mohou vytvářet fantomový vjem. [54] Podobný mechanismus se zdá být zapojen i v jiných neurologických patologiích jako neuropatická bolest. V kontextu tinnitu, tento fantomový vjem může být ze začátku způsoben poškozením sluchu na úrovni vláskových buněk, ale pozdější chronická generace tinnitu je způsobena udržováním dané generace právě kvůli maladaptivním změnám ve sluchových i nesluchových strukturách. [58]

2.2.3. Systémová úroveň

Pomocí kvantitativní elektroencefalografie bylo zjištěno, že do patologie tinnitu je zapojeno několik mozkových struktur, z nichž nejdůležitější jsou: dorzální kochleární jádro (DCN), spodní párový hrbolek (IC), mediální genikulární těleso (MGB), sluchová kůra (AC), parahipokampus, ventrální prefrontální kůra, insulární lalůček, orbitofrontální kůra, cingulární kůra a precuneus. [59]



Obrázek 4. Přehled jednotlivých oblastí mozku, tučně jsou zvýrazněny struktury zapojené do tinnitu, upraveno dle [60]

2.2.3.1. Dorzální kochleární jádro

Dorzální kochleární jádro (DCN) se považuje za místo vzniku tinnitu, ale nikoliv jeho údržby. Odstraněním DCN před expozicí hluku bylo zabráněno vzniku tinnitu, avšak pokud bylo DCN odstraněno až několik týdnů po expozici hluku, tinnitus přetrvává. Ranné studie na křečcích a krysách ukázaly, že vystavení hlasitým zvukům zvýšilo spontánní frekvenci výbojů (SFR) vřetenovitých buněk, tedy hlavních neuronů DCN, jenž integrují sluchové a multisenzorické vstupy. Různé studie potvrdily hyperexcitabilitu DCN po vystavení hluku u zvířat s projevy tinnitu. Hyperexcitabilita DCN se tak jeví jako nejstabilnější nervový ukazatel tinnitu ve zvířecích modelech. [61] Zvýšená hyperaktivita v DCN, jenž je důsledkem sníženého vstupu ze statoakustického nervu se přenáší do inferiorního colliculu (IC), což vede k nárůstu neuronální aktivity i v této oblasti. [53] Srovnávací studie na DCN a IC zjistili, že aktivita v IC je nižší než v DCN, to naznačuje, že velikost hyperaktivity v IC je tlumena inhibicí. [62]

2.2.3.2. Spodní párový hrbolek

Spodní párový hrbolek neboli Inferior Colliculus (IC) je další sluchová struktura spojena s tinnitem na základě hyperaktivity nacházející se ve středním mozku mozkového kmene, kde integruje signály z DCN a odesílá signály do mediálního genikulárního tělesa. [58] Obohacená signální dráha související se změnami synaptické plasticity v různých exprimovaných genech v DCN naznačují, že změny excitability mohou přecházet do IC. [63] Studie na morčatech, u kterých byl tinnitus navozen salicyláty, ukázali zvýšenou excitabilitu. Další studie na myších [64] však ke stejnému závěru nedošly. Studie jsou tak zatím poněkud smíšené a je potřeba více výzkumu.

2.2.3.3. Mediální genikulární těleso

Mediální genikulární těleso je vyšší centrum sluchové dráhy, které integruje sluchové a limbické informace. Přijímá vstupy z IC a odesílá projekce do sluchové kůry, díky čemuž je MGB strategicky umístěné, aby mohlo sehrávat klíčovou roli v patologii tinnitu jak sluchové, tak i nesluchové. [65] Navíc MGB vysílá signály do amygdaly, jež je součástí limbického systému, a je tak zapojena do zpracování negativních podnětů a emocí. [66]

Abnormální výboje neuronů MGB po vystavení hluku byly spojeny s fantomovým vjemem, jak v případě tinnitu, tak i u chronické nebo fantomové bolesti. Existuje hypotéza thalamokortikální dysrytmie (TCD), která uvádí že změněná aktivita thalamu může spouštět thalamokortikální oscilace, které se podílejí na vzniku tinnitu. [67] Teorie stručně tvrdí, že periferní deafferentace způsobuje změnu ve způsobu, jakým thalamické neurony vypalují, jež nastává buď v důsledku zvýšené hyperpolarizace způsobené sníženým vstupem do MGB nebo vlivem zvýšené tonické inhibice. Následná hyperpolarizace deaktivuje T-typy vápníkových kanálů, které způsobují pomalý vápníkový výboj, který vede k nízkofrekvenční opakující se interakci mezi sluchovým thalamem a kůrou. Tato aktivita se objevuje v lokalizovaných kortikálních sloupcových oblastech, kde vedou ke sníženému inhibičnímu vstupu do sousedních oblastí sluchové kůry, což způsobuje trvalé vysokofrekvenční aktivaci v gamma pásmu, která je považována za základní mechanismus tinnitu. [58] U lidí byly zaznamenány pomalé vlny oscilací jako neurologický korelát tinnitu a možná by mohly být nejkonzistentnějším ukazatelem ve studiích tinnitu. [68]

2.2.3.4. Sluchová kůra

Sluchová kůra (AC) je oblast v mozkové kůře specializovaná na zpracování zvuku. Nachází se v každé hemisféře uvnitř Sylviovy brázdy na povrchu supratemporálního plánu a horních částí *gyrus temporalis superior*. [69] Sluchová kůra hraje zásadní roli v patologii tinnitu, kde se projevuje zvýšená neuronální aktivita. [70] Modely na potkanech potvrzují zvýšenou excitabilitu v AC po indukci tinnitu pomocí salicylátu, což potvrzuje roli AC ve vzniku tinnitu prostřednictvím neuronální hyperaktivity. [71]

2.3. Příčiny tinnitu

2.3.1. Vystavení hlasitým zvukům

Ztráta sluchu je známým rizikovým faktorem a nejčastější příčinou pro vznik tinnitu, dokonce i pacienti s tinnitem a normálním audiogramem mohou mít lokální poškození ušního hlemýždě nebo ztrátu sluchu v pásmech nad 8 kHz, které běžná klinická audiometrie neodhalí. [72] Mezi vnímáním tinnitu a frekvenčním rozsahem ztráty sluchu existuje vztah: většina pacientů si přiřazuje tón tinnitu k frekvencím, kde mají největší sluchovou ztrátu. Když jsou pacienti požádáni, aby určili, jak jednotlivé tóny přispívají k jejich pocitu tinnitu, rozsahy těchto tónů často odpovídají frekvencím postiženým ztrátou sluchu. [73]

2.3.2. Menierova choroba

Menierova choroba je porucha vnitřního ucha, která způsobuje záchvaty závratí, ztrátu sluchu a často také tinnitus. Pacienti často popisují pocity plnosti v postiženém uchu. Záchvaty jsou obvykle doprovázeny dočasným zhoršením sluchu, které se po odeznění závratí může zlepšit, avšak dlouhodobě vede k progresivní ztrátě sluchu. U Menierovy choroby je sluchová ztráta převážně nízkofrekvenční a s progresí nemoci se může stát trvalou a výraznější, zvláště u pokročilých případů. Tinnitus často patří k příznakům nemoci a zhoršuje se s postupem onemocnění. [74, 75]

2.3.3. Ototoxické léky

Tinnitus je běžný vedlejší efekt ototoxických léků a může vzniknout i bez ztráty sluchu při požívání léků jako jsou antikonvulziva, diuretika, tricyklická antidepresiva, vazodilatátory, organická rozpouštědla, léky obsahující karboplatinu či salicyláty (např. aspirin). [76] Po ukončení léčby v některých případech příznaky vymizí, v jiných může být poškození

nevratné. U pacientů podstupující dlouhodobou léčbu se doporučuje provádět pravidelné kontroly sluchu každé tři až šest měsíců i po ukončení léčby. [77]

Kombinace hlukové expozice s ototoxickými látkami má za následek závažnější sluchové poškození, než by se očekávalo od každého zdroje samostatně. [78] Současné použití ochranných terapií na zachování struktur vnitřního ucha se ukázaly jako účinné. [77] Dnes se v ochranných léčbách používají antioxidanty, protizánětlivé látky, inhibitory transportu a agonisté G-proteinových receptorů. [79]

2.3.4. Cytostatické léky

Do této kategorie spadá cisplatina, karboplatina a oxaliplatina. Jde o skupinu cytostatických léčiv používaných pro léčbu širokého spektra epiteliálních a metastatických rakovin. Nejvíce ototoxickou látkou z cytostatik je cisplatina, která je i nejvíce používána u dětí i dospělých. [80]

Cisplatina cílí na genom proliferujících buněk, kde tvoří cisplatinové DNA addukty, které narušují genetickou regulaci v nádorových buňkách a indukují cytotoxické procesy vedoucí k zastavení růstu nádorů nebo k jejich remisi. Více než milion pacientů v Severní Americe a západní Evropě dostává cisplatinu či její deriváty. Je známým faktem, že tyto léky mají vedlejší účinky jako periferní neuropatii, závratě, zvracení a mají nefrotoxické a ototoxické efekty. Čím déle léčba pokračuje, tím vyšší riziko nežádoucích (ototoxických) efektů.[81]

Ototoxicita se může projevit už během několik hodin nebo dnů po nasazení cisplatinové léčby. Sluchová ztráta se zdá být závislá na dávce a je charakterizována jako postupující, oboustranná, nevratná a může být doprovázená závratěmi a tinnitem. Ztráta sluchu postupuje od vysokých frekvencí k nižším, pacienti tak mají potíže s rozpoznáním syčivých zvuků i mluvy v hlučném prostředí. Až šedesát procent pacientů zažívá určitou míru ztráty sluchu, včetně hluboké hluchoty.[80]

Kochleární a proximální tubulární epiteliální buňky se reprodukuje pomalu a savčí vláskové buňky vůbec. V těchto buňkách se předpokládá, že cisplatina permeabilizuje mitochondrie, což vede k uvolňování proapoptotických faktorů nebo ke generování toxických hladin reaktivních kyslíkových druhů (ROS), které mohou zahájit mechanismy buněčné smrti. Cisplatina způsobuje toxicitu na vláskové buňky převážně v bazální oblasti kochley, která je citlivá na vysoké frekvence, a postupně se šíří do apikálních oblastí citlivých na nižší

frekvence. Cisplatina také způsobuje degeneraci stria vascularis, což vede ke snížení počtu marginálních a intermediárních buněk a také ke zhoršení výkonu sluchu. [77, 80, 81]

2.3.5. Salicyláty

Salicylát je nesteroidní protizánětlivý lék, používaný již od roku 1550 před naším letopočtem k potlačování horečky. [82] První zmínky o salicylátem indukované poruše sluchu se však objevily až v 19. století. V této době se začal salicin čistit a získaný salicytát začal být masivně konzumován. Vysoké dávky sodné soli kyseliny acetylsalicylové, účinné látky aspirinu, nejen způsobují dočasnou ztrátu sluchu v uchu, ale také pravidelně vyvolávají tinnitus a hyperakuzi u lidí i pokusných zvířat. Na rozdíl od většiny hlukových nebo ototoxických expozic, jsou účinky kyseliny acetylsalicylové rychlé a reverzibilní. [83]

V dnešní době můžeme salicytáty najít jako aktivní složky neznámějších léčiv jako je Aspirin® či Acylpirin®, přičemž nejsou známy žádné potvrzené trvalé případy ztráty sluchu. Též bylo prokázáno, že aspirin je účinný v prevenci infarktů, trombóz a mrtvic. Kromě toho má ještě aspirin ochranný účinek proti ototoxicitě způsobené cisplatinou a gentamycinem, čemuž pravděpodobně dluží svým antioxidačním účinkům. [81, 84, 85]

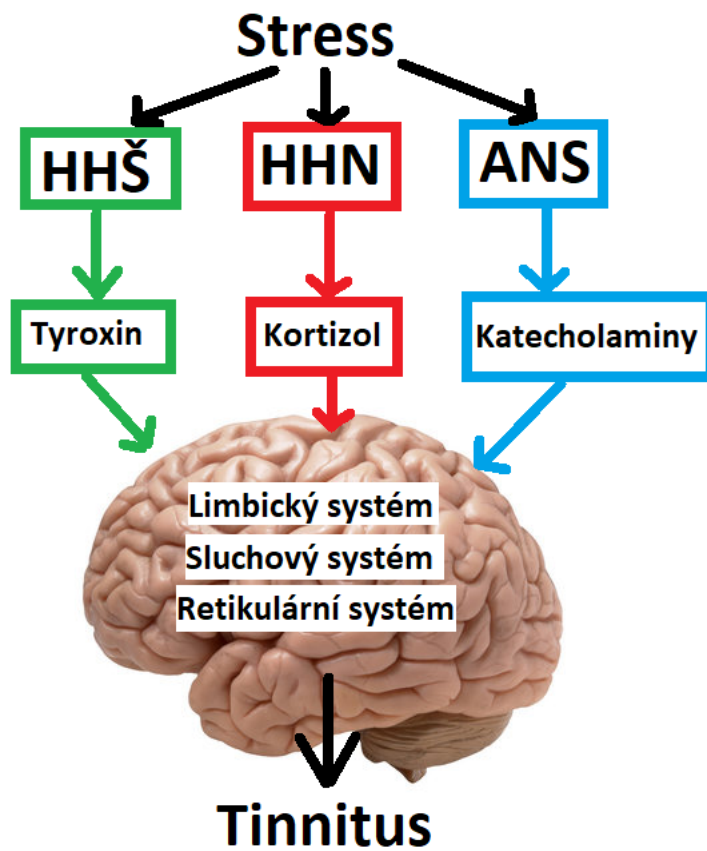
2.3.6. Klomipramin

Klomipramin je tricyklické antidepresivum, které je předepisováno lidem trpící obsesivně kompulzivní poruchou, úzkostí, depresí, insomnií, chronickou a neuropatickou bolestí. Jedná se o silný, ale ne zcela selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a norepinephrinu nervovými buňkami s afinitou k serotoninovému transportéru. Ve výsledku tak zvyšuje serotonergní a noradrenergní transmise, a tak je používán především pro zvládnutí obsesivně kompulzivních poruch. Jako vedlejší efekt může způsobit tinnitus ve vysokých dávkách, tj. 150 mg denně a víc. [86, 87]

2.3.7. Stres

Stres je často uváděn jako možný spouštěč tinnitu. V klinické praxi se často setkáváme s pacienty, kteří hlásí zhoršení tinnitu po prožití stresových situací. Vztah mezi stresem a tinnitem je podpořen studiemi, které ukazují, že vysoká míra psychických potíží bývá často spojována s tímto příznakem. [88, 89]

Reakce na stres zahrnuje různé nervové a hormonální cesty, zejména osy hypothalamus-hypofýza-štítná žláza (HHŠ), hypothalamus-hypofýza-nadledviny (HHN) a autonomní nervový systém (ANS). [89]



Obrázek 5. Reakce na stres zahrnuje různé nervové a hormonální dráhy: HHŠ – osa hypothalamus-hypofýza-štítná žláza, HHN – osa hypothalamus-hypofýza-nadledviny, ANS – autonomní nervový systém, upraveno dle [89]

Nervový systém se na stres adaptuje prostřednictvím neuronální plasticity, která je klíčová pro rozvoj tinnitu. [90] Výzkumy na zvířatech prokázaly, že stres mění synaptickou plasticitu v hippocampu u mladých myší. [91] Snížený příjem podnětů podporuje neuronální plasticitu a tinnitus často souvisí se ztrátou sluchu nebo poškozením statoakustického nervu, což naznačuje jejich propojení. [92] Limbický systém, včetně hipokampu, amygdaly a prefrontální kůry, je rovněž spojován s tinnitem, protože může být ovlivněn uvolňováním kortizolu v reakci na stres. [90]

2.4.Diagnóza

Diagnóza začíná vyloučením všech možných příčin sekundárního tinnitu, jakákoliv patologie vnějšího a středního ucha musí být řešena. Pacienti byly požádáni, aby si vzpomněli na veškerou historii, která k tinnitu vedla a jakýchkoliv dalších přidružených symptomů. Proveďte se otoskopické vyšetření patologie vnějšího ucha (mazová zátka, výtok) a bubínku, středního ucha. Následuje audiometrické vyšetření s podrobným hodnocením. Laboratorně je vyšetřena včetně profilu štítná žláza, krevní cukr i lipidový profil. To slouží k vyloučení dalších komorbidit a jejich správy. [27, 93]

2.4.1. Měření tinnitu

V současné době se nepoužívá žádný způsob, jak objektivně zjistit či změřit exacerbaci nebo změnu tinnitu krom hlášení od samotného pacienta, kvůli heterogenitě tinnitu. [94]

2.4.2. Měření hlasitosti tinnitu

Snížení hlasitosti tinnitu pacientům přináší terapeutický prospěch, proto dvě nejběžnější metody hodnocení hlasitosti tinnitu jsou porovnávání a hodnocení hlasitosti. Hodnocení hlasitosti tinnitu má však tendence odrážet dopad tinnitu než jeho skutečnou hlasitost. Vyšetření probíhá prezentací sluchového podnětu do ucha a požádání jedince, aby vyšetřujícímu řekl, zdali je podnět hlasitější či tišší než tinnitus. Vyšetřující upravuje hlasitost sluchového podnětu, dokud se s tinnitem neshodují v hlasitosti. Toto vyšetření však není objektivní, kvůli možné nedoslýchavosti ve frekvenci tinnitu a kompenzaci mozku si pacient neuvědomuje skutečnou hlasitost podnětu. Dosud se toto hodnocení hlasitosti však používá jako výsledně měřítko k prokázání účinnosti farmakologické a chirurgické léčby. Studie tak pouze předpokládají, že snížení hodnocení hlasitosti tinnitu odráží skutečné snížení hlasitosti tinnitu, to však zatím nebylo ověřeno.[51, 93]

Současné měření hlasitosti tinnitu tak má několik omezení: 1) hlasitost tinnitu nelze objektivně kvantifikovat; 2) porovnávání hlasitosti je užitečné pouze pro účely poradenství; 3) měření hlasitosti tinnitu a hodnocení hlasitosti obecně spolu nekorelují; 4) z klinického hlediska je užitečnější získat obecné hodnocení hlasitosti než hodnocení hlasitosti tinnitu. [51]

2.4.3. Měření tónu tinnitu

Toto měření se vztahuje k vnímané frekvenci tinnitu nebo centrální frekvenci spektra netonálního tinnitu. Zpravidla se stanovuje porovnáním tónu tinnitu s frekvencemi tonů, pacient si pak vybere, který tón odpovídá nejlépe jeho tónu tinnitu. Nejčastějšími frekvencemi tinnitu jsou tóny nad 3kHz. [95] Mnoho lékařů a výzkumníků si myslí, že ve frekvencích, kde se u pacientů nachází nejvyšší shoda tónů došlo k nejzávažnější ztrátě sluchu. [96] Pacientům s konduktivní ztrátou sluchu byl naměřen medián shody tonů ve frekvenci okolo 490 Hz, čímž se očividně liší od pacientů se sensorineurální ztrátou sluchu, u nichž byl medián frekvencí okolo 3900 Hz (rozsah od 545 až do 7500 Hz). Všichni pacienti trpící Menierovou chorobou měli shodu tónů pod 1000 Hz, medián frekvencí byl okolo 320 Hz. [97]

Porovnávání výšky frekvence tónu tinnitu v uších se stále využívá hojně i přesto, že jsou výsledky nespolehlivé. Odhady pacientů se mohou lišit o 2 až 3 oktávy, protože u některých pacientů se tinnitus nachází v několika frekvenčních spektrech, proto bylo doporučeno používat více porovnání výšek tonů k přesnějšímu určení frekvence tinnitu. [51]

2.4.4. Zobrazovací metody

Je používána pro vyloučení jakéhokoliv nádoru v případech jednostranného tinnitu, kontrastně zesílená magnetická rezonance (MRI) je nejčastější volbou, kvůli vysoké citlivosti a specificitě. [98]

CT (počítačová tomografie) se při diagnostice tinnitu využívá zejména k identifikaci cévních nebo anatomických anomálií v oblasti spánkové kosti. U pacientů s tinnitem mohou tyto anomálie, jako je vysoká krční bulva, rozstup karotického kanálu, rozšíření mastoidní emisární žíly a pneumatizace skalní kosti, přispívat k výskytu příznaků tinnitu, zejména jeho pulzující formy, která je synchronizovaná s tepem srdce. [99]

2.5. Léčebné přípravky

Současná léčba se zatím nezaměřuje na základní příčiny tinnitu ani na odstranění signálů tinnitu v mozku. Místo toho řeší pozornost, emocionální a kognitivní dopady tinnitu. Pomáhají pacientům žít lepší, plnohodnotnější a produktivnější život, i když vnímání tinnitu zůstává. V dnešní době se používají sluchadla, generátory šedého šumu, kochleární implantáty, terapie a léky, které zmírňují hlasitost tinnitu. [93] Mezi další nejčastější předepsané medikamenty patří s ginkgo biloba, kortikosteroidy a glutamátoví antagonisté jako caroverin. [100]

2.5.1. Ginkgo Biloba

V lékárnách lze běžně sehnat několik volně prodejných léčiv, jenž obsahují extrakt z listů jinanu dvoulaločného (Ginkgo Biloba) jako je Tebokan, Tanakan, Gingio.

Extrakt ginkgo biloby způsobuje zvýšení přítoku krve do ušního hlemýždě, chrání vnitřní ucho od volných radikálů, mění metabolismus neuronů a zvyšuje neuroplasticitu a neurogenezi. Přestože extrakt ginkgo biloba působí příznivě na kochleu a neurony, na tinnitus nemá ginkgo biloba samostatně významný účinek. Navíc ginkgo biloba nepomáhá každému, a má svá vlastní rizika, zvláště pro pacienty, kteří trpí špatnou srážlivostí krve. Mezi negativní účinky ginkgo biloby patří bolest hlavy, alergická reakce a gastrointestinální potíže. Evropské pokyny pro tinnitus spolu s Americkou akademií pro klinickou praxi v otolaryngologii nedoporučují používat ginkgo bilobu pro léčbu tinnitu, protože její účinnost na tinnitus je sporná a její reakce s antitrombotickými léky může zvýšit riziko krvácení při poruchách srážlivosti krve. [101–103]

Nedávný zdravotní průzkum však ukázal výrazné zlepšení v různých parametrech hodnocení SF-36, ve skupině doplněné o ginkgo bilobu a antioxidanty, ve srovnání se se skupinou, jenž dostala pouze ginkgo bilobu. Ginkgo biloba spolu s antioxidanty vedla k výraznému zlepšení v hodnocení THI, VAS a SF-36. Kombinovaný přístup by tak mohl vést k slibné terapii pro zlepšení tinnitu. [104] Příznivý účinek ginkgo biloby je zatím přisuzován k chránícím účinku antioxidantů, jenž ginkgo biloba obsahuje, vůči oxidativnímu stresu, čímž se zvyšuje náchylnost k apoptóze a nekróze u vnějších buněk sluchového ústrojí. Oxidativní stres má i při nízkých hodnotách (0,01mM H₂O₂) silný negativní efekt na sluchové buňky, zvláště při opětovném vystavení. [105, 106]

SF-36 je generický dotazník o 36 otázkách, ve kterých se lékař ptá pacienta na jejich fyzická omezení, tělesnou bolest, všeobecné zdraví, vitalitu, sociální fungování, emoční problémy a duševní zdraví. [107]

Vizuální analogová škála (VAS) je 10 cm horizontální úsečka k hodnocení bolesti, jejíž levý konec znamená „zcela bez bolesti“ a pravý konec „nejvyšší představitelnou bolest“ pro daného pacienta. [108]

2.5.2. Caroverin

Caroverin je lék, fungující na principu kompetitivní (AMPA) i nekompetitivní (NMDA) inhibice akce chemického posla v nervové soustavě, glutamátu, čímž redukuje závažnost tinnitu. Také působí jako relaxant hladkých svalů, protože blokuje vápníkové kanály, jenž způsobují kontrakci svalů.[109]

Studie zahrnující 60 účastníků, z nichž polovina dostávala caroverin a druhá polovina placebo, ukázala, že caroverin dokáže u 50 až 60 % lidí snížit závažnost tinnitu. Účinnost caroverinu byla potvrzena poklesem intenzity tinnitu jak v subjektivním hodnocení účastníků, tak v psychoakustickém měření. Na rozdíl od toho, v placebo skupině nebylo zaznamenáno žádné zlepšení. Nicméně, caroverin tinnitus zcela neeliminuje, ale pouze ho dočasně a mírně redukuje. Tento efekt byl pozorován u přibližně poloviny léčených účastníků. [109]

Injekce caroverinu by měla být podána v poměru 160mg/8ml ve 100 ml fyziologického roztoku. Pro nejlepší terapeutický účinek se caroverin navrhuje jako jednorázová intravenózní infuze následovaná další dlouhodobější léčbou jako je terapie tinnitu (např. CBT). [19]

2.6. Terapie

Většina současných doporučení se soustředí na zmírnění příznaků úzkosti a změnu individuální reakce na tinnitus. Dnešní léčba se tak spíše zaměřuje na terapie tinnitu než na farmakologické léky a terapie tinnitu se zdají být poměrně účinné, nenáročné a nemají vedlejší efekty. Kognitivní behaviorální terapie i terapie přetrénování tinnitu byly dokázány jako účinné. [110]

2.6.1. Kognitivně behaviorální terapie (CBT)

Kognitivně behaviorální terapie (CBT) patří mezi nejvíce prozkoumané terapeutické metody. Léčba tinnitu pomocí CBT zahrnuje vzdělávání pacientů o tinnitu, přepracování negativních představ o tinnitu, techniky pozitivního myšlení, techniky pro uvolnění, vystavení se (nepříjemným) zvukům, aktivaci behaviorálních změn a cvičení zaměřená na pozornost a všímavost. [111] Používání technik CBT pro ovlivnění vnímání tinnitu se začalo objevovat v polovině 80. let. Od té doby bylo realizováno mnoho klinických studií, které hodnotili účinnost CBT pro pacienty trpící tinnitem. Výsledky ukázali, že CBT je účinnou léčbou v redukcí obtěžování a stresu spojeného s tinnitem. Výsledky při sledování po šesti měsících ukázaly, že dosažená zlepšení byla udržena. Též byl zjištěn pozitivní efekt na úzkosti a

deprese, které jsou s tinnitem spřízněné a často mají aditivní negativní účinek na vnímání tinnitu. Je potřeba zmínit, že CBT nemá vliv na samotnou akustickou charakteristiku tinnitu, pouze na její vnímání. [112, 113]

2.6.2. Tinnitus Retraining Therapy (TRT)

„Tinnitus Retraining Therapy“ (TRT) je mezinárodně uznávaný způsob léčby založený na zvykání si na tinnitus podle neurofyziologického modelu a existuje již přes 25 let. Během této doby došlo k výraznému zlepšení, zejména ve zkrácení průměrné doby, než dojde k jasnému zlepšení, z jednoho roku na jeden měsíc. TRT si klade za cíl snížit vliv tinnitu na kvalitu života. Klíčovým prvkem TRT je soustředit se na eliminaci podvědomě naučených reflexů, které spojují vnímání tinnitu s limbickým a autonomním nervovým systémem. Protože léčba je zaměřena na procesy nad primárním místem vzniku tinnitu, je příčina tinnitu pro terapii irelevantní. TRT kombinuje specifické vzdělávací poradenství zaměřené na tinnitus, které je totožné s direktivním poradenstvím, a terapii nízko-úrovňovým širokopásmovým zvukem. Tato kombinace pomáhá pacientům zvyknout si na vnímaný tinnitus, čímž dochází k zmírnění negativních emocí a zlepšení životní úrovně. Statisticky významné zlepšení je obvykle pozorováno po třech měsících. [114, 115]

3. Biomarkery

Biomarker (biologický marker) je objektivně měřená biologická observace, jenž nahrazuje a ideálně předpovídá klinicky relevantní konečný bod nebo přechodný výsledek, který je obtížnější pozorovat. Použití klinických biomarkerů je snazší a méně nákladné než přímé měření konečného klinického výsledku a biomarkery jsou také většinou měřeny kratší dobu. Biomarkery mohou být použity při diagnostice, screeningu onemocnění, charakterizaci a monitorování; jako prognostické ukazatele; pro předpovídání a léčbu nežádoucích účinků léků; pro vývoj individualizovaných terapeutických intervencí; pro farmakodynamické a dávkové studie; a pro identifikaci buněčných typů. Pro pochopení hodnoty biomarkeru je potřebné znát patofyziologický vztah mezi biomarkerem a relevantním konečným klinickým bodem. Dobrý biomarker by měl být měřitelný s malou či žádnou odchylkou, měl by mít dostatečně vysoký poměr signálu k šumu a měl by se spolehlivě a rychle měnit v reakci na změny v podmínkách či jejich terapii. [116, 117]

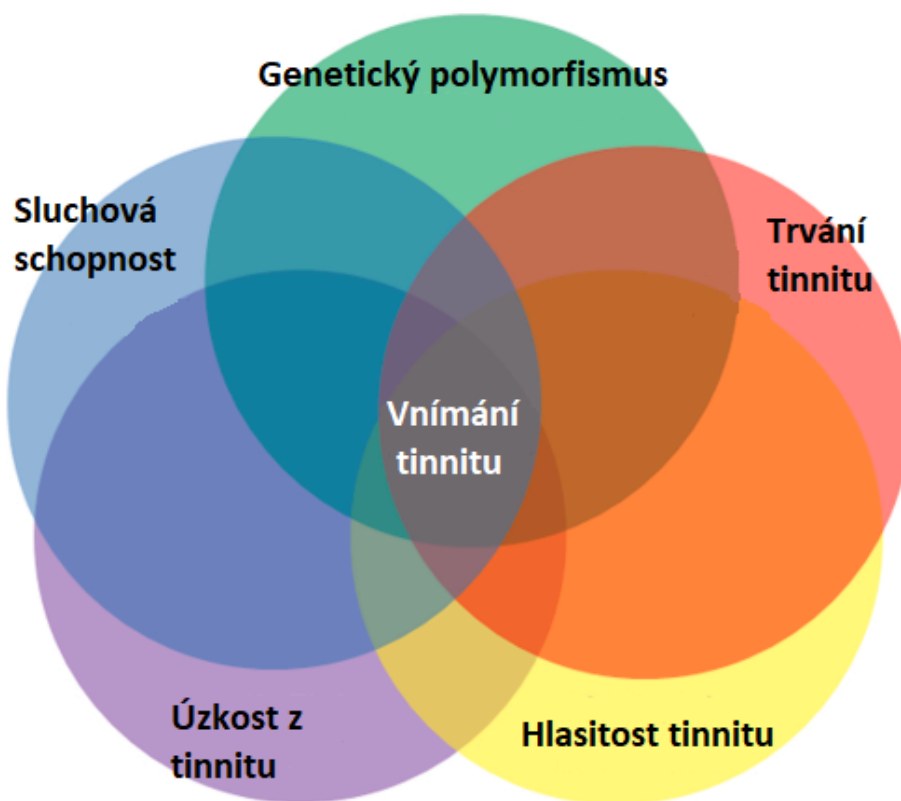
3.1. Problémy s biomarkery

Dosud se nenašel jediný objektivní biomarker, jenž by byl přesný, spolehlivý, lehce měřitelný a zcela odkazoval na vývoj tinnitu pacienta, protože tinnitus je heterogenní. Kvůli tomu, že zatím neexistuje spolehlivý a přesný biomarker, má i farmacie problém s jakýmkoliv vývojem léků, protože nemá, jak spolehlivě měřit účinnost léků k utlumení či eliminaci tinnitu.[118]

3.1.1. Heterogenita tinnitu

Je zřejmé, že heterogenita tinnitu je velice složitá vzájemná souhra neurofyziologických, biologických a behaviorálních faktorů, díky kterým je těžké určit mechanismus, biomarker nebo psychologický faktor, jenž by vysvětloval podtyp tinnitu. Spojitostí několika faktorů jsme tak limitováni v pochopení jeho složitosti. [119] Existují dva hlavní limity, které nám ve vysvětlení podtypů tinnitu zabraňují. Za prvé, kategorický přístup, jenž předpokládá, že určitě onemocnění či porucha má diskrétní podnět, který homogenní skupiny sdílí. Je dobře známým faktem, že tinnitus je heterogenní stav, při němž pacienti prezentují řadu překrývajících se symptomů. Za druhé, ve srovnání s jinými obory, zabývající se onemocněními jako cukrovka či hypotyreóza, chybí testy pro jeho diagnózu. Výzkumníci tak mají omezenou možnost, jak jasně oddělit kontrolní a intervenční skupiny. Důsledkem těchto nejasných hranic v diagnostice je velké množství publikací o různých biomarkerech,

které však bohužel nejsou replikovatelné. [120] Pro pochopení tohoto složitého symptomu by se měl používat více holistický a méně redukcionistický přístup. Měl by uznávat, že generace a progresse tinnitu, od mírného po závažný, existuje v kontinuu a zahrnuje více příznaků jako faktorů vysvětlujících výskyt tinnitu (Obrázek č.8). Tento dimenzionální přístup by umožnil se lépe zaměřit na znaky a jejich míry v oblastech, ve kterých se tinnitus vyskytuje. Podrobné rozlišení znaků a pochopení vztahů mezi nimi by bylo velice důležité, protože určité znaky v oblasti (např. ztráta sluchu) mohou být spojeny s dalšími znaky (např. stres). Dalo by se argumentovat možností, že různé znaky tinnitu patřící k určitým oblastem vzájemně posilují závažnost tinnitu. [121]



Obrázek 6. Grafická reprezentace komplexní povahy tinnitu a vzájemné překrytí jeho symptomů, převzato z [121]

3.2.Současné potenciální biomarkery

3.2.1. Sluchová odezva mozkového kmene (ABR)

Sluchová odezva mozkového kmene (ABR), též známá jako sluchově evokované potenciály mozkového kmene (BAEP) či kmenové potenciály je objektivní metoda měření funkce dráhy od statoakustického nervu až po mesencefalon. ABR testuje synchronní

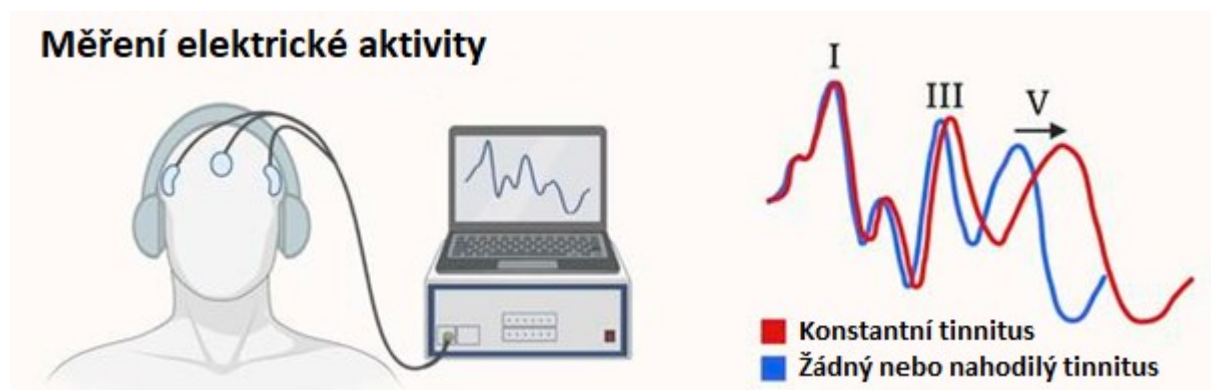
nervovou funkci a práh sluchové citlivosti u jedinců, jenž nejsou schopní tolerovat klasickou behaviorální audiometrii. [122]

Tato metoda byla zavedena do audiologie v sedmdesátých letech dvacátého století a její význam se zvýšil s moderními nároky pro screening sluchu novorozenců na ztrátu sluchu, který se provádí 2. až 3. den života, to však nastává pouze pokud jsou výsledky OAE (otoakustické emise) opakovaně negativní. V současnosti se tato metoda používá pro diagnostiku sluchových nádorů, cerebellopontinních nádorů, ztrátu sluchu a podrobnější vyšetření sluchu. [123–125]

Elektrická aktivita ze statoakustického nervu a neuronů podél sluchové dráhy je zaznamenávána pomocí povrchových elektrod umístěných na hlavě, od čela až k blízkosti uší po dobu 10 milisekund po akustickém podnětu. Elektrická aktivita je zaznamenána jako sekvence až 7 pozitivních vlnových vrcholů, které jsou označeny od I až po VII, s negativními propady mezi vrcholy. Pro zvířata se používají místo římských čísel, běžná arabská čísla 1 až 7. [126]

3.2.1.1. ABR a tinnitus

Současné teorie jsou toho názoru, že tinnitus vychází z maladaptivní plasticity jako odpověď na snížený smyslový vstup, poškození uší tak vede v homeostatické kontrole k zesílení signálu ve sluchovém mozgovém kmeni a sluchové kůře. Zvýšit se tak může frekvence neuronových spontánních výbojů, nervová synchronizace a zesílení nervových signálů. Elektrofyziologická měření by tak potenciálně mohla poskytnout prostředky k odhalení neurologických změn u pacientů trpící tinnitem. ABR byla navržena jako nástroj schopný měřit takové změny v reakcích na zvukových podnětech navzdory tomu, že tinnitus není vyvolán fyzickým zvukem. [127]



Obrázek 7. Grafické znázornění měření a vrcholů elektrické aktivity, převzato z [123]

3.2.2. Evokované potenciály

Sluchové evokované potenciály (AEPs) mohou sloužit jako biomarker pro hodnocení závažnosti tinnitu. AEPs představují sérii elektrických změn v nervovém systému, které jsou spojené se zpracováním sluchových podnětů. Tyto potenciály se dělí do tří skupin podle doby, kterou potřebují k odezvě. Zatímco krátké a střední latence AEPs ukazují dráhu zvuku v periferním nervovém systému a subkortikálních oblastech mozku, pozdní latence (LAEPs) odrážejí komplexnější mozkové procesy. Pozdní složky LAEP jsou zejména endogenní povahy, protože především odrážejí nervové aktivity závislé na plnění úkolů. Mezi LAEP spadá komponenta P300, která je spojena s detekcí významných podnětů a využívá se jako měřítko kognitivních podnětů. [128]

3.2.2.1. Odezva P300

Odezva P300, známá také jako P3, je vyvolána paradigmatem „odlišného podnětu“, kde se neočekávaný podnět objevuje mezi sérií opakujících se podnětů. Název P300 pochází z toho, že tento signál dosahuje vrcholu přibližně 300 ms po podnětu. Kortikální struktury zapojené do generování P300 zahrnují retikulární kůru, prefrontální kůru, středně parietální kůru, temporální kůru, hipokampus a části thalamu. Tyto struktury se také podílejí na procesu pozornosti. Hlavní výhodou odezvy P300 je, že závisí na pozornosti subjektu, nikoli na vlastnostech vyvolávajícího podnětu. Předpokládá se, že zvýšená latence a snížení amplitudy P300 odpovídají zhoršeným kognitivním funkcím a narušené orientaci na vizuální a akustické podněty. [129]

Výsledky studie ukázali výrazné prodloužení latence P300 a snížení P300 amplitudy u pacientů s tinnitem oproti kontrolní skupině, což naznačuje roli kognice u skupiny s tinnitem. Čím vyšší byla ztráta sluchu, tím větší prodloužení latence P300 a tím nižší amplituda P300. Výsledky naznačili silnou souvislost mezi ztrátou sluchu a kognicí. Kognitivní deficit u pacientů s tinnitem byl dále analyzován měřením latence a amplitudy P300 ve skupinách vytvořených dle skóre VAS. Výsledky ukazují, že se zvyšující se závažností tinnitu se zvyšuje latence P300 a snižuje amplituda P300. Tento vztah naznačuje vztah mezi závažností tinnitu a jeho vlivem na kognitivní schopnosti. [130]

Další studie také došla k zjištění, že u skupiny s tinnitem byla oproti kontrolní skupině značně snížená amplituda P300 a zvýšená latence. [131]

3.2.2.1.1. Analýza a preanalytické podmínky

Pro studii amplitudy a latence vrcholu P300 byl použit NEURO AUDIO 2013. Hodnoty z NEURO AUDIO 2013 byly zaznamenány do MS Excel tabulek a zanalyzovány. [130]

Věk, pohlaví, sociodemografické charakteristiky byly sladěny dle případů a od všech pacientů byl získán písemný souhlas. Kontrolní pacienti byli lidé, jež pacienty s tinnitem doprovázeli nebo lidé přicházející do ambulantní péče pro jiné problémy než otologické. [130]

3.2.3. Endokrinní parametry

3.2.3.1. Kortizol

Kortizol je hlavním glukokortikoidním hormonem produkovaným v zona fasciculata kůry nadledvin. Sekrece kortizolu je stimulována kortikotropin uvolňujícím hormonem (CRH) z hypotalamu, adrenokortikotropinem z hypofýzy a jeho hladina je regulována samotným kortizolem prostřednictvím negativní zpětné vazby. [132] Kortizol je známý stresový hormon, který se podílí v reakcích na fyzický a emoční stres. Také se podílí na různým homeostatických udržovacích činnostech jako je krevní tlak, imunitní systém, protizánětlivé působení, snížená formace kostí a metabolismus bílkovin, sacharidů a tuků. [133, 134]

Studie Hébert S a Lupien SJ zjistila, že jedinci s tinnitem vykazují otupenou kortizolovou odpověď na akutní stres. I přes subjektivní pocity stresu, jenž byl podobný kontrolní skupině, byla u pacientů trpících tinnitem opožděná odpověď a utlumená reakce endokrinního systému na psychosociální stres. Oslabená reakce nebylo spojena s depresí, alespoň ne v její hlavní formě. [135] Další studie Chrobolky P a jeho týmu přinesly poznatky, že u pacientů s chronickou formou tinnitu dochází s rostoucí intenzitou a frekvencí tinnitu k poklesu steroidních metabolitů, jako jsou kortizol a pregnenolon. [136] Studie zaměřená na snížení symptomů chronického tinnitu pomocí kognitivně behaviorální terapie (CBT) používala sérový kortizol jako biomarker pro předpověď účinnosti CBT. Výsledky po šesti měsících léčby ukázali významné snížení hladiny kortizolu v séru a snížení hlasitosti tinnitu. [137]

3.2.4. Neurologické parametry

3.2.4.1. Neurotrofický faktor derivovaný z mozku

Neurotrofický faktor derivovaný z mozku (BDNF) neboli „brain-derived neurotrophic factor“ je protein, který je členem neurotrofické rodiny nervových růstových faktorů. Ty hrají nedílnou roli v podpoře vývoje, udržování, diferenciování a přežívání neuronů. U lidí se BDNF nevyskytuje pouze v mozku, ale také v krevních destičkách, ze kterých je při srážení krve uvolňován. To, jestli hodnoty BDNF v séru odráží skutečné hodnoty v mozku není známo. [138] BDNF zlepšuje axonální růst a synaptickou plasticitu, čímž vede ke vzniku dlouhodobé paměti a dalším kognitivním procesům. [139, 140] BDNF se váže na receptor TrkB (tropomyosin receptor kinase B), ten reguluje buněčné přežívání, proliferaci, osud nervových prekurzorů a růst axonů a dendritů. BDNF je produkován v endoplazmatickém retikulu nejen neurony, ale i buňkami imunitního systému, buňkami T a B. Má též důležitou roli v nocireceptorech, zvláště při chronických bolestech, hyperalgezie, alodynii a podílí se na vzniku centrální hypersenzitizace. [141, 142]

3.2.4.1.1. Vliv cvičení na BDNF

Pravidelné i akutní cvičení vyvolávají „dávku“ BDNF a mají tak významný dopad na hladiny BDNF. Pravidelné cvičení se navíc postupně zvyšuje velikost „dávek“ BDNF, na rozdíl od nepravidelných cvičení, jejichž dopad je ve výsledku menší. I klidové hladiny BDNF jsou ovlivněny pravidelným cvičením, efekt je však skromnější než ten pozorovaný ihned po cvičení. [143] Kognitivní zisky získané z krátkodobého cvičebního tréninku však mohou být ztraceny během několika týdnů. [144] Již týden pravidelného cvičení vede ke zlepšení poznávacích schopností i učení. Aktivita BDNF vyvolaná cvičením snižuje práh pro úspěšné formování vzpomínek a zapamatování informací. [145] Předpokládá se, že díky aktivitě je mozek uveden do stavu vyšší připravenosti k neurální plasticitě. [146]

3.2.4.1.2. Neurotrofický faktor derivovaný z mozku a tinnitus

Sérové hladiny BDNF mohou být změněny jak ztrátou sluchu, tak i samotným tinnitem. Tinnitus s mírnou nebo žádnou ztrátou sluchu je způsoben hlavně zapojením sluchové kůry, zatímco tinnitus spolu se ztrátou sluchu souvisí hlavně s parahipokampálními částmi. Na základě těchto rozdílů mají lidé s tinnitem bez ztráty a se ztrátou sluchu pár rozdílů v sérových hladinách BDNF, lidé s tinnitem a ztrátou sluchu mají nejnižší hladiny BDNF. Tinnitus má na hladiny BDNF výraznější účinek, než má sluchová ztráta. [147]

Při ochraně spojení mezi Cortiho orgánem a nervovými buňkami hraje BDNF klíčovou roli. Proto poškození sluchových orgánů vnitřního ucha může snížit sekreci neurotrofinu, nižší hladina neurotrofinu pak vede k sekundární degradaci buněk v hlemýždi vnitřního ucha. Je tak očekávané, že hladiny BDNF budou u lidí se ztrátou sluchu sniženy. Intratympanální injekce by mohla být potenciální terapeutickou metodou při tinnitu. Místní injekce BDNF do sluchového hlemýždě k řešení nedostatku BDNF by potenciálně mohla pomoci u pacientů se ztrátou sluchu nebo tinnitem. Je možné, že takový zásah může zabránit další degeneraci sluchových neuronů, a nakonec tak zlepšit kvalitu života pacientů s tinnitem. [147, 148]

3.2.4.1.3. Stanovení BDNF

Pokud chceme stanovit vztah mezi tinnitem a hladinou BDNF je třeba před měřením vyřadit lidi s depresí a ztrátou sluchu, tyto faktory mohou hladinu BDNF snížit. Vybraní pacienti by měli vykazovat tinnitus bez sluchových ztrát. [147]

Jako vzorek pro stanovení hladiny BDNF je možno použít lidské sérum. Pro změření lze použít metodu ELISA nebo Western blot. [138]

3.2.4.2. Neurotrofický faktor odvozený z gliových buněk (GDNF)

Neurotrofický faktor odvozený z gliových buněk (GDNF) je glykosylovaný protein spojený disulfidovými vazbami, který má vzdálený vztah k rodině TGF β . Jedná se o neurotrofický faktor, který podporuje přežití dopaminergních neuronů a hraje roli v jejich morfoloické a funkční diferenciaci. Bylo také zjištěno, že hraje roli v přežití a expresi fenotypu centrálních noradrenergických a motorických neuronů a různých periferních sensorických a sympatických neuronů. [149, 150]

Výsledky studie Uchida S a jeho týmu naznačují, že histonové modifikace a metylace DNA promotoru GDNF hrají zásadní roli při regulaci reakcí na chronický stres. A též, že epigenetické modifikace GDNF spolu s genetickými a environmentálními faktory přispívají k behaviorálním reakcím na stres. [151] Studie Orenay-Boyacioglu S zjistila vztahy mezi pohlavím a poměry metylace promotoru GDNF. U žen byl poměr metylace v oblasti GDNF CpG5 významně odlišný mezi kontrolní skupinou a skupinou s tinnitem. U mužů byly významné rozdíly v oblastech GDNF CpG3-5-6. Tyto výsledky tak naznačují, že metylace promotorů GDNF a BDNF by mohly být použity jako diagnostické markery rizika vzniku tinnitu. [152]

Studie Nam YJ ukázala, že GDNF hraje roli v ochraně kochleji před stresem způsobeným hlukem. Významný nárůst hladiny GDNF byl pozorován 8 hodin po hlukové expozici, což naznačuje jeho účast v endogenní stresové reakci a ochranný účinek proti dalšímu poškození sluchu. [153]

Studie [154] na biomarker GDNF mají smíšené závěry a retrospektivní studie identifikovala GDNF po korekci na vícenásobné testování jako statisticky nevýznamný. [155]

3.2.4.2.1. Analýza a preanalytické podmínky

K analýze změn v hladinách GDNF v séru použila studie Nam YJ metodu Western blot. [153] Pro analýzu GDNF v séru lze také použít chemiluminiscenční imunotest (CLIA) a ELISA. [156, 157] Pro analýzu cDNA bylo použita metoda QRT-PCR (kvantitativní PCR v reálném čase) a pro GFND promoter metoda chromatinové imunoprecipitace (ChIP).

Vzorky cDNA byly před analýzou uchovány při $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ a tkáňové vzorky pro ChIP též udržovány do analýzy při teplotě $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. [151]

3.2.4.3. Aktivitou regulovaný protein asociovaný s cytoskeletem (Arc protein)

Aktivitou regulovaný protein asociovaný s cytoskeletem (Arc protein) je velmi důležitý pro plasticitu synapsí v mozku a hraje zásadní roli při formování paměti a učení. Funguje jako flexibilní centrum pro synaptickou plasticitu a kognici. Arc protein je regulován neuronální aktivitou a podílí se na transportu genetické informace mezi synapsemi, což umožňuje neuronům upravovat své spojení v závislosti na aktivitě. Jedním z unikátních rysů Arc proteinu je jeho schopnost tvořit struktury podobné virovým kapsidám, což napomáhá jeho schopnosti přenášet RNA mezi buňkami. Tato funkce je neobvyklá a činí Arc protein jedinečným v porovnání s jinými synaptickými proteiny. Arc protein je spojen s několika neurologickými poruchami jako je autismus, schizofrenie a Alzheimerova choroba. [158]

Studie prokázaly, že po vystavení hlasitému hluku dochází k výrazné změně v plasticitě neuronů v limbickém systému (hipokampus a amygdala). Tyto změny jsou spojovány s rozvojem tinnitu, kdy je zvýšena aktivita Arc proteinu v oblastech v hipokampu (CA1), což naznačuje, že neuronální přizpůsobení hraje roli při vzniku tohoto problému. [159]

Další výzkum zkoumal rychlé změny v nervových okruzích limbického systému potkanů po vystavení traumatickému hluku, což přispívá k rozvoji tinnitu. Hluk zvýšil expresi Arc proteinu v amygdale a hippocampu, ale ne v primární sluchové kůře. [160]

3.2.4.3.1. Analýza a preanalytické podmínky

K analýze Arc proteinu lze použít metodu Western blotu či imunohistochemii.

Vzorky krysích mozků byly vloženy do 2-metylbutanu a následně ponořeny do směsi suchého ledu a etanolu při -80 °C až do analýzy. [159, 160]

Pro Western blot byly použity vzorky mozků potkanů, tkáně homogenizovány, poté odděleny pomocí SDS-PAGE gelu a následně přeneseny na membránu, kde byly inkubovány spolu s protilátkami proti Arc proteinu. Arc protein byl detekován pomocí chemiluminescence a kvantitativně analyzován metodou densitometrie. [160]

U metody imunohistochemie byly také použity vzorky mozků z potkanů, tkáně byly zpracovány a řezány na tenké plátky, jež byly poté vystaveny protilátkách vůči Arc proteinu. Arc-pozitivní buňky ve vybraných oblastech mozku byly spočítány pomocí mikroskopie. [159]

3.2.5. Hemostatické parametry

3.2.5.1. Střední objem trombocytu (MPV)

Střední objem krevních destiček (MPV) je nejčastěji sledovaným parametrem trombocytů, který určuje jejich průměrnou velikost v krvi. U zdravých jedinců se hodnoty MPV běžně pohybují mezi 7,2 až 11,7 fL. Velké trombocyty s hodnotou nad 13 fL mají vyšší riziko trombózy a jsou spojeny s hyperdestrukcí, kdy se mladé destičky zvětšují a zvyšují v aktivitě, zatímco hodnoty pod 8 fL jsou známkou nedostatečné produkce destiček. [161, 162] Zvýšený MPV byl identifikován jako nezávislý rizikový faktor pro infarkt myokardu a cévní mozkovou příhodu. Existuje i negativní korelace MPV s aktivitou onemocnění a snížení MPV u některých zánětlivých onemocnění. [163] Existuje mnoho faktorů, které mohou změnit hodnoty MPV jako je věk, kouření, konzumace alkoholu a fyzická aktivita. [164]

Bylo zjištěno, že pacienti s tinnitem mají průměrně vyšší hodnoty MPV oproti kontrolám. [165, 166] Makrotrombocyty mají potenciál narušit cirkulaci v ušním hlemýždi kvůli jejich vysokému trombotickému potenciálu. Neuronové poškození vláskových buněk zvyšuje spontánní aktivitu, vytváří abnormální synapse a vysílá falešné informace do

sluchové kůry, kde vede ke vnímání tinnitu. [167] Je tudíž možné, že tinnitus vzniká jako následek zánětlivého procesu v sluchovém systému, a jako důsledek tohoto patologického mechanismu se může změnit MPV. Další možná teorie se zaměřuje na příčinu změny MPV u pacientů s tinnitem v důsledku metabolismu serotoninu, kvůli dobře známé spojitosti mezi tinnitem a poruchami nálad. Serotonin má modulační funkci v senzoryckých systémech, díky kterým má potenciál způsobit změny ve sluchové kůře. [166] Göğçegöz Gül a jeho tým dospěli k závěru, že u pacientů s panickou poruchou může abnormální metabolismus serotoninu vést ke snížené hodnotě MPV. [168]

Většina studií se tedy shoduje, že snížené či zvýšené MPV od normálové hodnoty má vyšší asociaci s tinnitem. [165–167, 169–171]

3.2.5.1.1. Analýza a preanalytické podmínky

Vzorky krve lze uchovat ve zkumavkách obsahující tridraselnou sůl kyseliny etylen-diamin-tetraoctové (K₃EDTA) a MPV hodnoty změřit automatickým hematologickým analyzárem např. Abbott CELL-DYN Sapphire®. [166]

3.2.6. Oxidativní parametry

3.2.6.1. Zinek

Zinek je v lidském těle stopový prvek, který hraje důležitou roli v metabolismu a imunitě. Též funguje jako antioxidant, jenž usnadňuje vylučování toxických látek a je kofaktorem mnoha enzymů, jedním, z nichž je Cu/Zn superoxidová dismutáza (SOD1). [172]

S postupným stárnutím je spojená snížená hladina zinku v krvi, to má za následek vyšší sluchovou ztrátu a ta následně zvýšení závažnosti a hlasitosti tinnitu. [172]

Zinek byl změřen metodou atomové absorpční spektrofotometrie, hladiny mezi 70 až 120 µg/dl byly považovány za normální. [172]

Současné studie mají smíšené výsledky, že zinek jako samotný nezlepšuje ani nezhoršuje vnímání tinnitu. [173] Studie Ochiho týmu zjistila, že snížená hladina zinku může vést ke vzniku tinnitu i u lidí bez ztráty sluchu. [174] Též existuje studie, která tvrdí že se u pacientů trpící tinnitem našly i vyšší hodnoty než u kontrol. [175]

3.2.6.1.1. Superoxid dismutáza 1

Superoxid dismutáza 1 (SOD1) má v lidském těle ochrannou funkci vůči reaktivním, toxickým formám kyslíku a může se podílet na degeneraci související s věkem. Studie na myších dokázaly, že nadbytečná hladina SOD1 nemá u savců vyšší protektivní účinky než normální hladina, avšak hladiny pod polovinou normálních hodnot způsobily předčasnou degeneraci spirálních gangliových buněk a později i buněk vláskových. [176]

3.2.7. Lipidové parametry

Vysoké hladiny cholesterolu a triglyceridů v plazmě jsou významnými rizikovými faktory pro rozvoj pracovní ztráty sluchu. Studie ukazují, že hluk a metabolické poruchy, jako je hyperlipidémie, mohou mít synergický efekt na rozvoj tinnitu a ztráty sluchu. Hyperlipidémie způsobuje zúžení cév, což omezuje transport kyslíku do hlemýžďe, vede k chronické hypoxii a narušuje metabolismus vnitřního ucha. U pacientů s hyperlipidemií dochází k rychlejšímu stárnutí vnitřního ucha a centrálního sluchového systému, což zvyšuje riziko ztráty sluchu způsobené hlukem. [177, 178] Sluch je velmi citlivý na snížení okysličení. [179] Výzkum Schiebe F prokázal, že ztráta sluchu způsobená hlukem je spojena s narušením mikrocirkulace a okysličení vnitřního ucha. [180] Ateroskleróza může snížit kapacitu antioxidantních enzymů detoxikovat volné radikály, což vede k jejich hromadění, poškození buněčných membrán a mikrocirkulace v ušním hlemýždi. Tato poškození vedou ke vzniku náhlé nebo progresivní ztráty sluchu. [181] Poškození začíná ve vláskových buňkách orgánu Corti a postupuje k atrofii neuronů a cévním změnám. [182]

Další studie dále odhalila, že pacienti s vysokou hladinou lipidů mají dvojnásobné riziko vzniku tinnitu. Tinnitus se objevil u dvou třetin pacientů s vysokým lipidovým profilem, zatímco u pacientů s normálním profilem to bylo méně než u poloviny. Mezi další faktory spojené s vyšším rizikem tinnitu patřily mladší věk, diabetes, přítomnost závratí a ušní maz. [183]

3.2.7.1. Celkový cholesterol (TC)

Celkový cholesterol byl výrazně vyšší u pacientů trpících tinnitem než u kontrol. [184] K podobnému výsledku došla i další studie a zjistila, že riziko tinnitu bylo o 1,21krát vyšší u lidí s vyšším poměrem TC/HDL než u těch s normálním poměrem, přičemž byly brány v úvahu stejné proměnné. [185]

3.2.7.2. Lipoproteiny s vysokou hustotou (HDL)

Mezi tinnitem a sníženou koncentrací vysokodenzitního lipoproteinu (HDL) nebyla nalezena přímá korelace [186], ale v kombinaci s vysokým celkovým cholesterolem se zvýšila incidence tinnitu. [187]

3.2.7.3. Lipoproteiny s nízkou hustotou (LDL)

Byla nalezena zvýšená hladina nízkodenzitního lipoproteinu (LDL) u pacientů s tinnitem oproti kontrolám, ale samotný LDL ani oxidovaný LDL nemá s tinnitem přímou korelaci. [184, 188]

3.2.7.4. Triglyceridy (TG)

Hladina triglyceridů (TG) byla značně vyšší u tinnitusové skupiny než u kontrolní. [187]

3.2.7.5. Analýza a preanalytické podmínky

Při měření cholesterolu v HDL je nutné nejprve separovat HDL částice od ostatních lipoproteinů. To se provádí pomocí polyaniontů a polymerů, které váží non-HDL částice a umožňují stanovit cholesterol pouze v HDL. Jinou metodou je blokování non-HDL částic pomocí protilátek. Měření cholesterolu v LDL částicích se provádí přímou metodou, při níž se pomocí protilátek vážou HDL a VLDL částice, zatímco cholesterol se po centrifugaci měří pouze v LDL supernatantu. [189]

Krevní vzorky pro měření triglyceridů by měly být odebírány po dvanácti hodinovém půstu. Standardní metoda pro stanovení cholesterolu v séru je Abell-Kendalova technika. [190] Další test zahrnuje zkoumání plazmy po půstu při nízké teplotě (4 °C), kdy přítomnost chylomikronů může pomoci diagnostikovat různé typy hyperlipoproteinémie. Lipoproteiny lze separovat ultracentrifugací a elektroforézou, ale tyto metody se běžně používají v komplexních studiích. [191, 192]

3.2.7.5.1. Použití ve výpočtech a odvozených parametrech [193]

Výpočet LDL cholesterolu:

Friedewald: LDL cholesterol = Celkový cholesterol – HDL cholesterol – (TG / 2,2).

Výpočet je možné použít do koncentrace triacylglycerolů pod 4,5 mmol/l

LDL cholesterol = celkový cholesterol – HDL cholesterol – 0,4545·TG

Planellová: LDL cholesterol = 0,41Celkový cholesterol - 0,32 TG + 1,7Apo B – 0,27

Výpočet non HDL cholesterolu: Non HDL = Celkový cholesterol – HDL cholesterol

Název lipoproteinu nebo lipidu	normální hodnota	patologický nále
celkový cholesterol (TC)	2,9–5,0 mmol/l	Vyšší než normální hodnota
celkové triacylglyceroly (TG)	0,45–1,7 mmol/l	Vyšší než normální hodnota
HDL cholesterol – muži	1,0–2,1 mmol/l	Nižší než normální hodnota
HDL cholesterol – ženy	1,2–2,7 mmol/l	Nižší než normální hodnota
LDL cholesterol	1,2–3,0 mmol/l	Vyšší než normální hodnota
apolipoprotein B	0,790–1,23 g/l	Vyšší i nižší než normální hodnota

Tabulka č.1: hodnot lipidů a lipoproteinů a jejich hodnot v krevní plazmě nebo séru[194]

3.2.8. Immunologické parametry

3.2.8.1. Faktor nádorové nekrózy α

Faktor nádorové nekrózy α (TNF- α), známý též jako kachektin, je klíčovým členem rodiny TNF a jeho hlavními producenty jsou hlavně aktivované makrofágy, T-lymfocyty i další buňky však mohou produkovat TNF- α v menším množství. Tento cytokin aktivuje různé typy imunitních buněk, včetně T-buněk, B-buněk a makrofágů. [195, 196] TNF- α existuje ve dvou formách, transmembránových nebo rozpustných molekul a působí na dva různé receptory (TNFR1 a TNFR2), které spouštějí různé signální dráhy. Prostřednictvím receptoru TNF-R55 (TNFR1) podporuje tvorbu dalších cytokinů a adhezních molekul. Alternativní receptor TNF-R75 (TNFR2) funguje jako koncentrátor cytokinů, přenášející TNF α k

receptoru TNF-R55 a podílí se především na homeostatických aktivitách. Vykazuje jak prozánětlivé, tak protizánětlivé účinky a hraje významnou roli při regulaci a tlumení zánětlivých reakcí. [197] TNF- α má složitou roli v lidské fyziologii a v centrální nervové soustavě, kde ovlivňuje funkce jako neurogenezi, myelinizaci, propustnost hematoencefalické bariéry a synaptickou plasticitu. Může ale také způsobit zánět CNS a excitotoxicitu neuronů. [198]

Mnoho studií potvrdilo souvislost mezi tinnitem a psychickým stresem. Vzhledem k této souvislosti může být tinnitus považován za chronický stresor, který vytváří začarovaný kruh stresu a tím zhoršování samotného tinnitu. [199] Bylo prokázáno, že TNF- α reaguje na akutní stres u myši a psychický stres u lidí. [200, 201]

Studie Weber C a jeho týmu zjistila, že u pacientů s tinnitem se hladiny TNF- α výrazně snížily spolu s významným snížením rušivého tinnitu. [199] Další studie Szczepek AJ také našla korelaci mezi zvýšeným rušivým tinnitem a zvýšenou koncentrací TNF- α , se zlepšením tinnitu se snížila koncentrace TNF- α . [202]

3.2.8.1.1. Analýza a preanalytické podmínky

Vzorky žilní krve byly odebrány přibližně ve stejný čas a vzorky sér uchovány při $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ až do jejich analýzy. Hladina TNF- α byla stanovena pomocí techniky ELISA a kolorimetrická reakce změřena destičkovým spektrofotometrem při 450 nm. [199]

3.2.9. Zánětlivé parametry

3.2.9.1. C-reaktivní protein (CRP)

C-reaktivní protein (CRP) je látka v krvi, jejíž hladina se zvyšuje při zánětlivých procesech. Jedná se o jeden z proteinů, které játra rychle produkují během zánětlivé reakce. Jeho hlavním úkolem je označovat poškozené buňky, což usnadňuje jejich identifikaci a odstranění imunitním systémem. CRP tedy přispívá k eliminaci bakterií, odumřelých buněk a drobných minerálních částic. Podobné molekuly, jako je CRP, hrají roli při zánětlivých a imunitních reakcích. [203]

Mechanismy, které vedou ke vzniku tinnitu, jsou úzce propojené s těmi, které způsobují ztrátu sluchu. Roste počet důkazů, že zánětlivé procesy mohou hrát významnou roli v rozvoji ztráty sluchu. [204]

Studie Bercker L ukázala, že lidé trpící chronickým tinnitem mají zvýšené hladiny CRP ve srovnání se zdravými jedinci, což je činí náchylnějšími k dalším problémům. [205]

3.2.9.2. Podíl Neutrofilů/Lymfocytů (NLR)

Za posledních deset let se vyhodnocení poměru neutrofilů vůči lymfocytům (NLR) jako nově se objevujícího markeru nemocí stalo významným polem biomedicínského výzkumu. I přestože zatím nebyla stanovena přesná a jednotná cut-off hodnota, jeho role jako ukazatele homeostázy imunitního systému již byla dobře zdokumentována. NLR má známou prognostickou hodnotu a nezávisle koreluje s úmrtností jak v obecné populaci, tak u různých specifických onemocnění (rakovina, COVID-19, pneumonie). [206]

Vysoké hodnoty NLR mohou být asociovány s idiopatickým tinnitem a jeho závažností. [167, 207] Naopak další studie [208, 209] však neprokázali žádnou souvislost mezi tinnitem a vyšší hladinou NLR. Prozatím jsou tak výsledky studií smíšené.

3.2.9.3. Oxidační stres

Aerobní organismy potřebují kyslíkové molekuly k přežití, ale během metabolismu mohou vznikat meziprodukty zvané volné radikály, které jsou velmi reaktivní a mohou poškozovat buněčné struktury, jako jsou lipidy, bílkoviny a DNA. [210] Toto poškození zahrnuje lipidovou peroxidaci, která může vyvolat další tvorbu volných kyslíkových skupin a vést k toxickým účinkům. Sluchový aparát, a zejména hlemýžď, je citlivý na oxidační poškození, což se týká ztráty sluchu způsobené stárnutím, hlukem a ototoxickými léky. [211] Aby se zabránilo škodám způsobeným volnými radikály, mají aerobní organismy antioxidační obranné mechanismy. Když však tyto systémy selžou, dochází k oxidačnímu stresu. [210]

Oxidační stres lze vyvolat přidáním peroxidu vodíku v množství odpovídajícím fyziologickým podmínkám do buněčné kultury. Vyšší koncentrace peroxidu vedou k výraznému úbytku sluchových buněk, zatímco nižší koncentrace způsobují jen menší ztráty, a to prostřednictvím apoptózy. Sluchové buňky, které přežijí, vykazují změněné mitochondriální funkce, což je činí náchylnějšími k dalšímu poškození. [106] Nový výzkum tak ukazuje, že oxidační stres hraje zásadní roli při ztrátě sluchu, přičemž antioxidyanty představují slibný přístup jak pro prevenci, tak i léčbu tohoto problému. [211]

K hodnocení rovnováhy mezi oxidanty a antioxidyanty se používají parametry jako celkový antioxidační status (TAS), celkový oxidační status (TOS) a index oxidačního stresu (OSI). Tyto parametry se měří jako indikátory oxidačního stresu. Obecně platí, že zvýšená

produkce volných radikálů nad normální hranici vede k vyčerpání a tím ke snížení antioxidačního statusu v biologických systémech. [212]

Výsledky studie Koç S ukazují, že byly hladiny TAS a aktivita paraoxonázy (PON) ve skupině s tinnitem významně nižší než v kontrolní skupině. Hladiny TOS a OSI však byly ve skupině s tinnitem významně vyšší než v kontrolní skupině. Na základě údajů získaných ze studie lze dojít k závěru, že pacienti s tinnitem jsou vystaveni silnému oxidačnímu stresu. Oxidační stres může být klíčovým faktorem přispívajícím k patogenezi tinnitu. [212]

Také studie Celik M & Koyuncu I uvedla, že hladiny TOS a OSI byly u pacientů s tinnitem významně vyšší než u kontrol a hladina TAS podstatně nižší oproti kontrole. [210]

Další studie Sevastano M došla k závěru, že orální terapie antioxidanty zredukovala ROS u pacientů s idiopatickým tinnitem, a tím snížila jeho závažnost a s ním spojené nepohodlí. [213]

3.2.9.3.1. Analýza a preanalytické podmínky

Měření TOS

Kolorimetrický test je speciálně navržen pro měření hladin markerů oxidačního stresu v séru. Kvantifikuje oxidanty přítomné ve vzorku, které mohou oxidovat komplex železnatého iontu s o-dianisidinem na železitý ion. Oxidační reakce je zesílena molekulami glycerolu přítomnými v reakčním médiu a železitý ion produkuje barevný komplex s xylenolovou oranží v kyselém prostředí. Intenzita barvy, která může být měřena spektrofotometricky na 560 nm, souvisí s celkovým množstvím oxidantních molekul přítomných ve vzorku. [214]

Měření TAS

V této metodě jsou zahájeny silné reakce volných radikálů prostřednictvím produkce hydroxylového radikálu pomocí Fentonovy reakce. Rychlost těchto reakcí se sleduje měřením absorpance barevných dianisidylových radikálů, čímž se vyhodnotí antioxidační účinek vzorku proti volným radikálům. K analýze se využívá automatizovaný analyzátor. [214]

Měření paraoxonázy

Paraoxonázová (PON) aktivita je měřena při 25 °C podle rychlosti hydrolýzy paraoxonu, přičemž změny absorbance při 412 nm ukazují na množství vznikajícího p-nitrofenolu. Množství vytvořeného p-nitrofenolu bylo vypočítáno na základě molárního absorpčního koeficientu při pH 8, který činí 17 100 M⁻¹ cm⁻¹. [212]

Preanalytické podmínky

Vzorky séra byly do analýzy uchovávány při -80 °C. [212]

4. Závěr

Tato bakalářská práce se snaží nastínit problematiku tinnitu, jeho heterogenitu a potenciální biomarkery.

Přestože je tinnitus známý již po staletí, výzkum se v posledních dekádách výrazně posunul, zejména díky zaměření na identifikaci potenciálních biomarkerů. Tyto biomarkery nabízejí naději na objektivní hodnocení závažnosti tinnitu a jeho dopadu na jednotlivce, což může vést k vývoji přesnějších diagnostických metod a k nalezení účinnějších terapeutických přístupů.

Má práce shrnuje různé typy tinnitu, včetně jeho fyziologických příčin a provázanosti s jinými zdravotními stavy, jako je například Menierova choroba, dlouhodobý stres, užívání ototoxických léků či vystavení hluku. Při výzkumu se ukazuje, že oxidační stres, zánětlivé procesy a neurologické změny mají zásadní vliv na rozvoj a udržování tinnitu, což naznačuje, že identifikace a regulace biomarkerů spojených s těmito procesy může být klíčová pro vývoj účinných léčebných postupů.

Navzdory pokroku v oblasti biomarkerů se zatím nepodařilo najít jediný, spolehlivý a univerzálně použitelný biomarker, který by umožnil jednoznačně měřit progresi nebo závažnost tinnitu. Tato skutečnost omezuje farmaceutický výzkum a vývoj specifických léčiv, jež by cíleně řešila symptomy tinnitu.

Je zřejmé, že tento komplexní stav, který významně ovlivňuje kvalitu života pacientů, vyžaduje podrobnou diagnostiku a individuálně přizpůsobenou léčbu. Vývoj spolehlivých metod stanovení biomarkerů by mohl zásadně zlepšit diagnostiku a tím i kvalitu života pacientů, kteří tinnitus zažívají.

5. Použitá literatura

- [1] Hawkins, J.E. Human ear. *Britannica* [online]. 10. září 2024 [vid. 2024-09-13]. Dostupné z: <https://www.britannica.com/science/ear>
- [2] Petrovický, P. *Systematická, topografická a klinická anatomie*. Praha: Karolinum, 1996. ISBN 8071841137.
- [3] Reichl, J., et al. *Stavba a popis ucha* [online]. 2006 [vid. 2024-06-15]. Dostupné z: <http://fyzika.jreichl.com/main.article/view/201-stavba-a-popis>
- [4] Skákalová, T. *Uvedení do problematiky sluchového postižení: učební text pro studenty speciální pedagogiky*. Hradec Králové: Gaudeamus, 2011. ISBN 978-80-7435-098-6.
- [5] Čihák, R. *Anatomie 3*. 3. upravené. Praha: Grada, 2016. ISBN 978-80-247-5653-3.
- [6] Trojan, S., et al. *Lékařská fyziologie* [online]. 1. vydání. Praha: Avicenum. Načteno z, 2001. ISBN 8024705125. Dostupné z: <https://home.zcu.cz/~ublm/files/books/leka-sk-fyziologie-trojan.pdf>
- [7] Humes, L.E. What is “normal hearing” for older adults and can “normal-hearing older adults” benefit from hearing care intervention? *Hearing Review* [online]. 2020, 27(7), 12–18. Dostupné z: <https://hearingreview.com/inside-hearing/research/what-is-normal-hearing-for-older-adults>
- [8] Hrubý, J. *Úvod do výchovy a vzdělávání sluchově postižených (Část 1)*. Praha: Tiché učení, 2010. ISBN 978-80-904786-1-9.
- [9] Villaça, A., et al. Dental occlusion as one cause of tinnitus. *Medical Hypotheses* [online]. 2019, 130, 109280. ISSN 03069877. Dostupné z: [doi:10.1016/j.mehy.2019.109280](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.109280)
- [10] Baguley, D.M., et al. Tinnitus. *The Lancet* [online]. 2013, 382(9904), 1600–1607. ISSN 01406736. Dostupné z: [doi:10.1016/S0140-6736\(13\)60142-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60142-7)
- [11] Bartnik, G., et al. Troublesome Tinnitus in Children: Epidemiology, Audiological Profile, and Preliminary Results of Treatment. *International Journal of Pediatrics* [online]. 2012, 2012(945356), 1–5. ISSN 1687-9740. Dostupné z: [doi:10.1155/2012/945356](https://doi.org/10.1155/2012/945356)
- [12] Hoare, D.J., et al. Tinnitus in Children. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology* [online]. 2024, 25(3), 239–247. ISSN 1438-7573. Dostupné z: [doi:10.1007/s10162-024-00944-3](https://doi.org/10.1007/s10162-024-00944-3)
- [13] Noreña, A.J., et al. A contribution to the debate on tinnitus definition. In: *Progress in Brain Research* [online]. B.m.: Elsevier, 2021, s. 469–485. Dostupné z: [doi:10.1016/bs.pbr.2021.01.029](https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2021.01.029)

- [14] Salehi, P.P., et al. The etiology, pathogenesis, and treatment of objective tinnitus: Unique case series and literature review. *American Journal of Otolaryngology* [online]. 2019, 40(4), 594–597. ISSN 01960709.
Dostupné z: doi:10.1016/j.amjoto.2019.03.017
- [15] Coelho, C.B., et al. Classification of Tinnitus. *Otolaryngologic Clinics of North America* [online]. 2020, 53(4), 515–529. ISSN 00306665.
Dostupné z: doi:10.1016/j.otc.2020.03.015
- [16] BpacNZ. *Tinnitus: the sound of silence* [online]. 2023 [vid. 2024-09-10].
Dostupné z: <https://bpac.org.nz/2023/tinnitus.aspx>
- [17] Esmaili, A.A., et al. A review of tinnitus. *Australian Journal of General Practice* [online]. 2018, 47(4), 205–208.
Dostupné z: doi:10.31128/AJGP-12-17-4420
- [18] Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). *Tinnitus: Learn More – Chronic tinnitus: What helps – and what doesn't?* [online]. B.m.: InformedHealth.org [Internet]. 2006 [vid. 2024-10-05].
Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395563/>
- [19] Nishad, R.K., et al. Randomised Controlled Clinical Study of Injection Caroverine and Ginkgo Biloba Extract in Cochlear Synaptic Tinnitus. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery* [online]. 2019, 71(S2), 1523–1528. ISSN 2231-3796.
Dostupné z: doi:10.1007/s12070-019-01655-5
- [20] Keidar, E., et al. *Tensor Tympani Syndrome* [online]. 2024.
Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519055/>
- [21] Mottaghi, A., et al. Is there a higher prevalence of tinnitus in patients with temporomandibular disorders? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral Rehabilitation* [online]. 2019, 46(1), 76–86. ISSN 0305-182X.
Dostupné z: doi:10.1111/joor.12706
- [22] Sismanis, A. Pulsatile tinnitus. *Otolaryngologic Clinics of North America* [online]. 2003, 36(2), 389–402. ISSN 00306665.
Dostupné z: doi:10.1016/S0030-6665(02)00169-X
- [23] Lenkeit, C.P., et al. *Pulsatile Tinnitus* [online]. Florida: Treasure Island, 2024.
Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553153/>
- [24] Biswas, R., et al. Tinnitus prevalence in Europe: a multi-country cross-sectional population study. *The Lancet Regional Health - Europe* [online]. 2022, 12, 100250. ISSN 26667762.
Dostupné z: doi:10.1016/j.lanepe.2021.100250
- [25] Trochidis, I., et al. Systematic Review on Healthcare and Societal Costs of Tinnitus. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [online]. 2021, 18(13), 6881. ISSN 1660-4601.
Dostupné z: doi:10.3390/ijerph18136881

- [26] Bauer, C.A. Tinnitus. *New England Journal of Medicine* [online]. 2018, 378(13), 1224–1231. ISSN 0028-4793.
Dostupné z: doi:10.1056/NEJMcp1506631
- [27] Dalrymple, S.N., et al. Tinnitus: Diagnosis and Management. *American family physician* [online]. 2021, 103(11), 663–671. ISSN 1532-0650.
Dostupné z: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2021/0601/p663.html>
- [28] Soni, A., et al. Chronic Primary Tinnitus: A Management Dilemma. *Audiology Research* [online]. 2020, 10(2), 55–66. ISSN 2039-4349.
Dostupné z: doi:10.3390/audiolres10020010
- [29] Anna Hernández, M. Tinnitus, What Is It, Causes, Treatment, and More. *Osmosis* [online]. 6. března 2023 [vid. 2024-09-11].
Dostupné z: <https://www.osmosis.org/answers/tinnitus>
- [30] Eleesha Lockett, M. *Your Guide to Somatic Tinnitus and Its Treatment* [online]. 12. prosinec 2023 [vid. 2024-09-14].
Dostupné z: <https://www.healthline.com/health/somatic-tinnitus>
- [31] Pinchoff, R.J., et al. Modulation of tinnitus by voluntary jaw movements. *American Journal of Otolaryngology* [online]. 1998, 19(6), 785–789. ISSN 01929763.
Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9831155/>
- [32] Abel, M.D., et al. Muscle Contractions and Auditory Perception in Tinnitus Patients and Nonclinical Subjects. *CRANIO®* [online]. 2004, 22(3), 181–191. ISSN 0886-9634.
Dostupné z: doi:10.1179/crn.2004.024
- [33] Shore, S., et al. Neural mechanisms underlying somatic tinnitus. In: *Progress in Brain Research* [online]. 2007, s. 107–548.
Dostupné z: doi:10.1016/S0079-6123(07)66010-5
- [34] Jewell, T.T. Will tinnitus from an ear infection go away? *Healthline* [online]. 2024 [vid. 2024-10-02].
Dostupné z: <https://www.healthline.com/health/tinnitus-ear-infection#treatments>
- [35] Fenton, J. Ear Infections: Minimizing Tinnitus & Preserving Auditory Function. *TrebleHealth* [online]. 2023 [vid. 2024-10-03].
Dostupné z: <https://treblehealth.com/ear-infections-and-tinnitus/>
- [36] Szmuiłowicz, J., et al. Infections of the Ear. *Emergency Medicine Clinics of North America* [online]. 2019, 37(1), 1–9. ISSN 07338627.
Dostupné z: doi:10.1016/j.emc.2018.09.001
- [37] Falcioni, M., et al. Pulsatile tinnitus as a rare presenting symptom of residual cholesteatoma. *The Journal of Laryngology & Otolaryngology* [online]. 2004, 118(2), 165–166. ISSN 0022-2151.
Dostupné z: doi:10.1258/002221504772784694

- [38] Kim, D.-K., et al. Tinnitus in patients with chronic otitis media before and after middle ear surgery. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* [online]. 2011, 268(10), 1443–1448. ISSN 0937-4477.
Dostupné z: doi:10.1007/s00405-011-1519-9
- [39] Erden, B., et al. Evaluation of Outcomes Related to Hearing and Tinnitus After Ossicular Chain Reconstruction. *Journal of Craniofacial Surgery* [online]. 2020, 31(8), 2250–2255. ISSN 1049-2275.
Dostupné z: doi:10.1097/SCS.00000000000006763
- [40] Mackenzie, I., et al. Tinnitus and Paget's disease of bone. *The Journal of Laryngology & Otolaryngology* [online]. 2006, 120(11), 899–902. ISSN 0022-2151.
Dostupné z: doi:10.1017/S0022215106002519
- [41] Ellenstein, A., et al. Middle ear myoclonus: two informative cases and a systematic discussion of myogenic tinnitus. *Tremor and other hyperkinetic movements (New York, N.Y.)* [online]. 2013, 3. ISSN 2160-8288.
Dostupné z: doi:10.7916/D8RX9BS1
- [42] Nevšimalová, S., et al. *Neurologie*. 1. vydání. Praha: Galén, 2005. ISBN 8072621602.
- [43] Azam, K., et al. Essential Palatal Tremor Following an Upper Respiratory Tract Infection: A Case Report. *Cureus* [online]. 2021, 13(1), e12543. ISSN 2168-8184.
Dostupné z: doi:10.7759/cureus.12543
- [44] Masoud, H., et al. Tumor Embolization. In: *Neurocritical Care Management of the Neurosurgical Patient* [online]. B.m.: Elsevier, 2018, s. 391–400.
Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-323-32106-8.00038-8
- [45] Lee, S.-J., et al. Treatment Outcomes of Patients with Glomus Tympanicum Tumors Presenting with Pulsatile Tinnitus. *Journal of Clinical Medicine* [online]. 2021, 10(11), 2348. ISSN 2077-0383.
Dostupné z: doi:10.3390/jcm10112348
- [46] Gulati, K. Unusual presentation of a large glomus tympanicum with a coexisting cholesteatoma. *Clinical Case Reports* [online]. 2020, 8(12), 2429–2432. ISSN 2050-0904.
Dostupné z: doi:10.1002/ccr3.3175
- [47] Westcott, M., et al. Tonic tensor tympani syndrome in tinnitus and hyperacusis patients: A multi-clinic prevalence study. *Noise and Health* [online]. 2013, 15(63), 117. ISSN 1463-1741.
Dostupné z: doi:10.4103/1463-1741.110295
- [48] Oiticica, J., et al. Tinnitus prevalence in the city of São Paulo. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* [online]. 2015, 81(2), 167–176. ISSN 18088694.
Dostupné z: doi:10.1016/j.bjorl.2014.12.004
- [49] Weilhhammer, V., et al. Exposure to leisure noise and intermittent tinnitus among young adults in Bavaria: longitudinal data from a prospective cohort study. *International Journal of Audiology* [online]. 2022, 61(2), 89–96. ISSN 1499-2027.
Dostupné z: doi:10.1080/14992027.2021.1899312

- [50] Negrila-Mezei, A., et al. Tinnitus in elderly population: clinic correlations and impact upon QoL. *Journal of medicine and life* [online]. 2011, 4(4), 412–6. ISSN 1844-3117. Dostupné z: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3227161/>
- [51] Henry, J.A. “Measurement” of Tinnitus. *Otology & Neurotology* [online]. 2016, 37(8), e276–e285. ISSN 1531-7129. Dostupné z: doi:10.1097/MAO.0000000000001070
- [52] Burkart, M., et al. Intermittent tinnitus-an empirical description. *HNO* [online]. 2019, 67(Suppl 2), 51–58. ISSN 1433-0458. Dostupné z: doi:10.1007/s00106-019-0623-9
- [53] Saeed, S., et al. The Pathological Mechanisms and Treatments of Tinnitus. *Discoveries* [online]. 2021, 9(3), e137. ISSN 23597232. Dostupné z: doi:10.15190/d.2021.16
- [54] Shore, S.E., et al. Maladaptive plasticity in tinnitus — triggers, mechanisms and treatment. *Nature Reviews Neurology* [online]. 2016, 12(3), 150–160. ISSN 1759-4758. Dostupné z: doi:10.1038/nrneurol.2016.12
- [55] Auerbach, B.D., et al. Central Gain Control in Tinnitus and Hyperacusis. *Frontiers in Neurology* [online]. 2014, 5, 206. ISSN 1664-2295. Dostupné z: doi:10.3389/fneur.2014.00206
- [56] Richardson, B.D., et al. Targeting inhibitory neurotransmission in tinnitus. *Brain Research* [online]. 2012, 1485, 77–87. ISSN 00068993. Dostupné z: doi:10.1016/j.brainres.2012.02.014
- [57] Brozoski, T.J., et al. The effect of supplemental dietary Taurine on Tinnitus and auditory discrimination in an animal model. *Hearing Research* [online]. 2010, 270(1–2), 71–80. ISSN 03785955. Dostupné z: doi:10.1016/j.heares.2010.09.006
- [58] Henton, A., et al. What’s the buzz? The neuroscience and the treatment of tinnitus. *Physiological Reviews* [online]. 2021, 101(4), 1609–1632. ISSN 0031-9333. Dostupné z: doi:10.1152/physrev.00029.2020
- [59] Vanneste, S., et al. The auditory and non-auditory brain areas involved in tinnitus. An emergent property of multiple parallel overlapping subnetworks. *Frontiers in Systems Neuroscience* [online]. 2012, 6. ISSN 1662-5137. Dostupné z: doi:10.3389/fnsys.2012.00031
- [60] Davies, K., et al. The Auditory Pathway. *TeachMeAnatomy* [online]. 14. prosinec 2020 [vid. 2024-09-20]. Dostupné z: <https://teachmeanatomy.info/neuroanatomy/pathways/auditory-pathway/>
- [61] Brozoski, T.J., et al. Bilateral Dorsal Cochlear Nucleus Lesions Prevent Acoustic-Trauma Induced Tinnitus in an Animal Model. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology* [online]. 2012, 13(1), 55–66. ISSN 1525-3961. Dostupné z: doi:10.1007/s10162-011-0290-3

- [62] Manzoor, N.F., et al. Comparison and contrast of noise-induced hyperactivity in the dorsal cochlear nucleus and inferior colliculus. *Hearing Research* [online]. 2013, 295(1–2), 114–123. ISSN 03785955.
Dostupné z: doi:10.1016/j.heares.2012.04.003
- [63] Xue, X., et al. Transcriptional profile changes caused by noise-induced tinnitus in the cochlear nucleus and inferior colliculus of the rat. *Annals of Medicine* [online]. 2024, 56(1), 2402949. ISSN 0785-3890.
Dostupné z: doi:10.1080/07853890.2024.2402949
- [64] Ropp, T.-J.F., et al. Effects of Unilateral Acoustic Trauma on Tinnitus-Related Spontaneous Activity in the Inferior Colliculus. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology* [online]. 2014, 15(6), 1007–1022. ISSN 1525-3961.
Dostupné z: doi:10.1007/s10162-014-0488-2
- [65] Xia, C., et al. Neuroglial activation in the auditory cortex and medial geniculate body of salicylate-induced tinnitus rats. *American journal of translational research* [online]. 2020, 12(10), 6043–6059. ISSN 1943-8141.
Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7653558/>
- [66] Caspary, D.M., et al. Auditory thalamic circuits and GABAA receptor function: Putative mechanisms in tinnitus pathology. *Hearing Research* [online]. 2017, 349, 197–207. ISSN 03785955.
Dostupné z: doi:10.1016/j.heares.2016.08.009
- [67] De Ridder, D., et al. Thalamocortical Dysrhythmia: A Theoretical Update in Tinnitus. *Frontiers in Neurology* [online]. 2015, 6, 124. ISSN 1664-2295.
Dostupné z: doi:10.3389/fneur.2015.00124
- [68] Tzounopoulos, T., et al. Towards a Mechanistic-Driven Precision Medicine Approach for Tinnitus. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology* [online]. 2019, 20(2), 115–131. ISSN 1525-3961.
Dostupné z: doi:10.1007/s10162-018-00709-9
- [69] Baars, B., et al. Sound, speech, and music perception. In: *Fundamentals of Cognitive Neuroscience* [online]. B.m.: Elsevier, 2013, s. 175–209. ISBN 978-0124158054.
Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-415805-4.00007-2
- [70] Wu, C., et al. Changes in GABA and glutamate receptors on auditory cortical excitatory neurons in a rat model of salicylate-induced tinnitus. *American journal of translational research* [online]. 2018, 10(12), 3941–3955. ISSN 1943-8141.
Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30662641>
- [71] Yi, B., et al. Effects of long-term salicylate administration on synaptic ultrastructure and metabolic activity in the rat CNS. *Scientific Reports* [online]. 2016, 6(1), 24428. ISSN 2045-2322.
Dostupné z: doi:10.1038/srep24428

- [72] Weisz, N., et al. High-frequency tinnitus without hearing loss does not mean absence of deafferentation. *Hearing Research* [online]. 2006, 222(1–2), 108–114. ISSN 03785955.
Dostupné z: doi:10.1016/j.heares.2006.09.003
- [73] Norena, A., et al. Psychoacoustic Characterization of the Tinnitus Spectrum: Implications for the Underlying Mechanisms of Tinnitus. *Audiology and Neurotology* [online]. 2002, 7(6), 358–369. ISSN 1420-3030.
Dostupné z: doi:10.1159/000066156
- [74] Havia, M., et al. Hearing loss and tinnitus in Meniere’s disease. *Auris Nasus Larynx* [online]. 2002, 29(2), 115–119. ISSN 03858146.
Dostupné z: doi:10.1016/S0385-8146(01)00142-0
- [75] Alsarhan, H. Identification of early-stage Meniere’s disease as a cause of unilateral tinnitus. *Journal of Otology* [online]. 2021, 16(2), 85–88. ISSN 16722930.
Dostupné z: doi:10.1016/j.joto.2020.11.001
- [76] Brown, R.D., et al. Ototoxic drugs and noise. In: *Ciba Foundation symposium* [online]. 1981, s. 151–171. ISSN 03005208.
Dostupné z: doi:10.1002/9780470720677.ch9
- [77] Altissimi, G., et al. Drugs inducing hearing loss, tinnitus, dizziness and vertigo: An updated guide. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* [online]. 2020, 24(15), 7946–7952. ISSN 22840729.
Dostupné z: doi:10.26355/eurrev_202008_22477
- [78] Bhattacharyya, T.K., et al. Ototoxicity and noise-drug interaction. *Journal of Otolaryngology* [online]. 1984, 13(6), 361–366. ISSN 03816605.
Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6544852>
- [79] Rybak, L., et al. Mechanisms of Cisplatin-Induced Ototoxicity and Prevention. *Seminars in Hearing* [online]. 2019, 40(02), 197–204. ISSN 0734-0451.
Dostupné z: doi:10.1055/s-0039-1684048
- [80] Skarzynska, M., et al. OTOTOXICITY AS A SIDE-EFFECT OF DRUGS: LITERATURE REVIEW. *Journal of Hearing Science* [online]. 2020, 10(2), 9–19. ISSN 2083-389X.
Dostupné z: doi:10.17430/JHS.2020.10.2.1
- [81] Steyger, P. Mechanisms Involved in Ototoxicity. *Seminars in Hearing* [online]. 2011, 32(03), 217–228. ISSN 0734-0451.
Dostupné z: doi:10.1055/s-0031-1286616
- [82] Montinari, M.R., et al. The first 3500 years of aspirin history from its roots – A concise summary. *Vascular Pharmacology* [online]. 2019, 113, 1–8. ISSN 15371891.
Dostupné z: doi:10.1016/j.vph.2018.10.008
- [83] Salvi, R., et al. Review: Neural Mechanisms of Tinnitus and Hyperacusis in Acute Drug-Induced Ototoxicity. *American Journal of Audiology* [online]. 2021, 30(3S), 901–915. ISSN 1059-0889.
Dostupné z: doi:10.1044/2020_AJA-20-00023

- [84] Minami, S.B., et al. Antioxidant protection in a new animal model of cisplatin-induced ototoxicity. *Hearing Research* [online]. 2004, 198(1–2), 137–143. ISSN 03785955. Dostupné z: doi:10.1016/j.heares.2004.07.016
- [85] Sha, S.-H., et al. Aspirin to Prevent Gentamicin-Induced Hearing Loss. *New England Journal of Medicine* [online]. 2006, 354(17), 1856–1857. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMc053428
- [86] Wilson, M., et al. *Clomipramine* [online]. 2024. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541006/>
- [87] Gundogmus, I., et al. Clomipramine-Induced Tinnitus. *Neuropsychiatric Investigation* [online]. 2023, 61(2), 65–67. Dostupné z: doi:10.5152/NeuropsychiatricInvest.2023.22018
- [88] Ciminelli, P., et al. Tinnitus: The Sound of Stress? *Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health* [online]. 2018, 14(1), 264–269. ISSN 1745-0179. Dostupné z: doi:10.2174/1745017901814010264
- [89] Patil, J.D., et al. The association between stress, emotional states, and tinnitus: a mini-review. *Frontiers in Aging Neuroscience* [online]. 2023, 15, 1131979. ISSN 1663-4365. Dostupné z: doi:10.3389/fnagi.2023.1131979
- [90] Eggermont, J.J. Tinnitus and neural plasticity (Tonndorf lecture at XIth International Tinnitus Seminar, Berlin, 2014). *Hearing Research* [online]. 2015, 319, 1–11. ISSN 03785955. Dostupné z: doi:10.1016/j.heares.2014.10.002
- [91] Yeh, C., et al. Prenatal stress alters hippocampal synaptic plasticity in young rat offspring through preventing the proteolytic conversion of pro-brain-derived neurotrophic factor (BDNF) to mature BDNF. *The Journal of Physiology* [online]. 2012, 590(4), 991–1010. ISSN 0022-3751. Dostupné z: doi:10.1113/jphysiol.2011.222042
- [92] Bauer, C.A., et al. Primary afferent dendrite degeneration as a cause of tinnitus. *Journal of Neuroscience Research* [online]. 2007, 85(7), 1489–1498. ISSN 0360-4012. Dostupné z: doi:10.1002/jnr.21259
- [93] Kleinjung, T., et al. The Current State of Tinnitus Diagnosis and Treatment: a Multidisciplinary Expert Perspective. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology* [online]. 2024. ISSN 1438-7573. Dostupné z: doi:10.1007/s10162-024-00960-3
- [94] Henry, J.A., et al. Underlying Mechanisms of Tinnitus: Review and Clinical Implications. *Journal of the American Academy of Audiology* [online]. 2014, 25(01), 005–022. ISSN 1050-0545. Dostupné z: doi:10.3766/jaaa.25.1.2

- [95] Meikle, M., et al. Characteristics Of Tinnitus And Related Observations In Over 1800 Tinnitus Clinic Patients. *The Journal of Laryngology, Rhinology, and Otology* [online]. 1984, 98(S9), 17–21. ISSN 17551463.
Dostupné z: doi:10.1017/S1755146300090053
- [96] Henry, J.A., et al. Psychoacoustic measures of tinnitus. *Journal of the American Academy of Audiology* [online]. 2000, 11(3), 138–155. ISSN 10500545.
Dostupné z: doi:10.1055/s-0042-1748040
- [97] Graham, J.T., et al. Acoustical Characteristics of Tinnitus: An Analysis. *Archives of Otolaryngolog* [online]. 1962, 75(2), 162–167. ISSN 1538361X.
Dostupné z: doi:10.1001/archotol.1962.00740040168015
- [98] National Guideline Centre (UK). *Evidence review for imaging to investigate the cause of pulsatile tinnitus: Tinnitus: assessment and management* [online]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2020. ISBN 978-1-4731-3711-0.
Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557029/>
- [99] Kizildag, B., et al. The relationship between tinnitus and vascular anomalies on temporal bone CT scan: a retrospective case control study. *Surgical and Radiologic Anatomy* [online]. 2016, 38(7), 835–841. ISSN 12798517.
Dostupné z: doi:10.1007/s00276-016-1629-6
- [100] Zenner, H.-P., et al. A multidisciplinary systematic review of the treatment for chronic idiopathic tinnitus. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* [online]. 2017, 274(5), 2079–2091. ISSN 0937-4477.
Dostupné z: doi:10.1007/s00405-016-4401-y
- [101] Müller, W.E., et al. Effects of the standardized Ginkgo biloba extract EGb 761 ® on neuroplasticity. *International Psychogeriatrics* [online]. 2012, 24(S1), S21–S24. ISSN 1041-6102.
Dostupné z: doi:10.1017/S1041610212000592
- [102] Lichota, A., et al. Therapeutic potential of natural compounds in inflammation and chronic venous insufficiency. *European Journal of Medicinal Chemistry* [online]. 2019, 176, 68–91. ISSN 02235234.
Dostupné z: doi:10.1016/j.ejmech.2019.04.075
- [103] Blecharz-Klin, K., et al. Pharmacological and biochemical effects of Ginkgo biloba extract on learning, memory consolidation and motor activity in old rats. *Acta Neurobiologiae Experimentalis* [online]. 2009, 69(2), 217–231. ISSN 1689-0035.
Dostupné z: doi:10.55782/ane-2009-1747
- [104] Chauhan, B., et al. Ginkgo biloba Administered Singly and Combined With Antioxidants in Tinnitus Patients. *Journal of Audiology and Otology* [online]. 2023, 27(1), 37–44. ISSN 2384-1621.
Dostupné z: doi:10.7874/jao.2022.00395

- [105] Tziridis, K., et al. Protective Effects of Ginkgo biloba Extract EGb 761 against Noise Trauma-Induced Hearing Loss and Tinnitus Development. *Neural Plasticity* [online]. 2014, 2014, 1–27. ISSN 2090-5904.
Dostupné z: doi:10.1155/2014/427298
- [106] Baker, K., et al. Low Dose Oxidative Stress Induces Mitochondrial Damage in Hair Cells. *The Anatomical Record* [online]. 2012, 295(11), 1868–1876. ISSN 1932-8486.
Dostupné z: doi:10.1002/ar.22594
- [107] Wu, Q., et al. Reliability, validity, and sensitivity of short-form 36 health survey (SF-36) in patients with sick sinus syndrome. *Medicine* [online]. 2023, 102(24), e33979. ISSN 0025-7974.
Dostupné z: doi:10.1097/MD.00000000000033979
- [108] Nemade, S.V., et al. Clinical Efficacy of Tinnitus Retraining Therapy Based on Tinnitus Questionnaire Score and Visual Analogue Scale Score in Patients with Subjective Tinnitus. *Turkish Archives of Otorhinolaryngology* [online]. 2019, 57(1), 34–38. ISSN 26677466.
Dostupné z: doi:10.5152/tao.2019.3091
- [109] Denk, D.M., et al. Caroverine in tinnitus treatment: A placebo-controlled blind study. *Acta Oto-Laryngologica* [online]. 1997, 117(6), 825–830. ISSN 00016489.
Dostupné z: doi:10.3109/00016489709114208
- [110] Grewal, R., et al. Clinical efficacy of tinnitus retraining therapy and cognitive behavioural therapy in the treatment of subjective tinnitus: a systematic review. *The Journal of Laryngology & Otology* [online]. 2014, 128(12), 1028–1033. ISSN 0022-2151.
Dostupné z: doi:10.1017/S0022215114002849
- [111] Martinez-Devesa, P., et al. Cognitive behavioural therapy for tinnitus. In: Pablo MARTINEZ-DEVESA, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2005.
Dostupné z: doi:10.1002/14651858.CD005233
- [112] Hesser, H., et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cognitive-behavioral therapy for tinnitus distress. *Clinical Psychology Review* [online]. 2011, 31(4), 545–553. ISSN 02727358.
Dostupné z: doi:10.1016/j.cpr.2010.12.006
- [113] Fuller, T., et al. Cognitive behavioural therapy for tinnitus. *The Cochrane database of systematic reviews* [online]. 2020, 1(1), CD012614. ISSN 1469-493X.
Dostupné z: doi:10.1002/14651858.CD012614.pub2
- [114] Scherer, R.W., et al. Effect of Tinnitus Retraining Therapy vs Standard of Care on Tinnitus-Related Quality of Life. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery* [online]. 2019, 145(7), 597. ISSN 2168-6181.
Dostupné z: doi:10.1001/jamaoto.2019.0821

- [115] Jastreboff, P.J. 25 Years of tinnitus retraining therapy. *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde* [online]. 2015, 63(4), 307–311. ISSN 0017-6192.
Dostupné z: doi:10.1007/s00106-014-2979-1
- [116] Bethesda, B.D.W.G.M. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* [online]. 2001, 69(3), 89–95. ISSN 00099236.
Dostupné z: doi:10.1067/mcp.2001.113989
- [117] Aronson, J.K., et al. Biomarkers—A General Review. *Current Protocols in Pharmacology* [online]. 2017, 76(1), 9 23 1–9 23 17. ISSN 1934-8282.
Dostupné z: doi:10.1002/cpph.19
- [118] McFerran, D.J., et al. Why Is There No Cure for Tinnitus? *Frontiers in Neuroscience* [online]. 2019, 13. ISSN 1662-453X.
Dostupné z: doi:10.3389/fnins.2019.00802
- [119] Kapur, S., et al. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Molecular Psychiatry* [online]. 2012, 17(12), 1174–1179. ISSN 1359-4184.
Dostupné z: doi:10.1038/mp.2012.105
- [120] Cederroth, C.R., et al. Editorial: Towards an Understanding of Tinnitus Heterogeneity. *Frontiers in Aging Neuroscience* [online]. 2019, 11, 53. ISSN 1663-4365.
Dostupné z: doi:10.3389/fnagi.2019.00053
- [121] Mohan, A., et al. Symptom dimensions to address heterogeneity in tinnitus. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* [online]. 2022, 134, 104542. ISSN 01497634.
Dostupné z: doi:10.1016/j.neubiorev.2022.104542
- [122] Barga, G.A. Chirp-Evoked Auditory Brainstem Response in Children: A Review. *American Journal of Audiology* [online]. 2015, 24(4), 573–583. ISSN 1059-0889.
Dostupné z: doi:10.1044/2015_AJA-15-0016
- [123] Edvall, N.K., et al. Alterations in auditory brain stem response distinguish occasional and constant tinnitus. *Journal of Clinical Investigation* [online]. 2022, 132(5), 155094. ISSN 1558-8238.
Dostupné z: doi:10.1172/JCI155094
- [124] Myška, P. *Postižení sluchu v dětském věku, následná léčebně-rehabilitační péče* [online]. 2007.
Dostupné z: <https://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2007/02/06.pdf>
- [125] Groh, D. Vyšetřování sluchu u novorozenců. *Šance Dětem* [online]. 20. března 2023 [vid. 2024-08-18].
Dostupné z: <https://sancedetem.cz/vysetrovani-sluchu-u-novorozencu#bera>
- [126] Jewett, D.L., et al. Auditory-evoked far fields averaged from the scalp of humans. *Brain* [online]. 1971, 94(4), 681–696. ISSN 00068950.
Dostupné z: doi:10.1093/brain/94.4.681

- [127] Peterlein, J.L., et al. Auditory Brainstem Response Testing in Neurodiagnosis: Structure versus Function. *Journal of the American Academy of Audiology* [online]. 2012, 23(04), 269–275. ISSN 1050-0545.
Dostupné z: doi:10.3766/jaaa.23.4.5
- [128] Cardon, E., et al. Systematic review and meta-analysis of late auditory evoked potentials as a candidate biomarker in the assessment of tinnitus. *PLOS ONE* [online]. 2020, 15(12), e0243785. ISSN 1932-6203.
Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0243785
- [129] Sanfins, M.D., et al. Methylphenidate effects on P300 responses from children and adolescents. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* [online]. 2017, 96, 152–155. ISSN 01655876.
Dostupné z: doi:10.1016/j.ijporl.2017.01.034
- [130] Majhi, S.K., et al. Tinnitus and Cognition: Linked? *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery* [online]. 2019, 71(S2), 1426–1430. ISSN 2231-3796.
Dostupné z: doi:10.1007/s12070-018-1509-y
- [131] Wada, M., et al. The P300 event-related potential in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* [online]. 2019, 256, 234–249. ISSN 01650327.
Dostupné z: doi:10.1016/j.jad.2019.06.010
- [132] Turpeinen, U., et al. Determination of cortisol in serum, saliva and urine. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 2013, 27(6), 795–801. ISSN 1521690X.
Dostupné z: doi:10.1016/j.beem.2013.10.008
- [133] Chyun, Y.S., et al. Cortisol decreases bone formation by inhibiting periosteal cell proliferation. *Endocrinology* [online]. 1984, 114(2), 477–480. ISSN 19457170.
Dostupné z: doi:10.1210/endo-114-2-477
- [134] Katsu, Y., et al. Cortisol. In: *Handbook of Hormones* [online]. B.m.: Elsevier, 2021, s. 947–949.
Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-820649-2.00261-8
- [135] Hébert, S., et al. The sound of stress: Blunted cortisol reactivity to psychosocial stress in tinnitus sufferers. *Neuroscience Letters* [online]. 2007, 411(2), 138–142. ISSN 03043940.
Dostupné z: doi:10.1016/j.neulet.2006.10.028
- [136] Chrbolka, P., et al. Circulating steroids negatively correlate with tinnitus. *Steroids* [online]. 2017, 123, 37–42. ISSN 0039128X.
Dostupné z: doi:10.1016/j.steroids.2017.04.004
- [137] Li, J., et al. Clinical efficacy of cognitive behavioral therapy for chronic subjective tinnitus. *American Journal of Otolaryngology* [online]. 2019, 40(2), 253–256. ISSN 01960709.
Dostupné z: doi:10.1016/j.amjoto.2018.10.017

- [138] Naegelin, Y., et al. Measuring and Validating the Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Human Serum. *eneuro* [online]. 2018, 5(2), ENEURO.0419-17.2018. ISSN 2373-2822.
Dostupné z: doi:10.1523/ENEURO.0419-17.2018
- [139] Munoz Pareja, J.C., et al. Biomarkers in Moderate to Severe Pediatric Traumatic Brain Injury: A Review of the Literature. *Pediatric Neurology* [online]. 2022, 130, 60–68. ISSN 08878994.
Dostupné z: doi:10.1016/j.pediatrneurol.2022.03.002
- [140] Bekinschtein, P., et al. BDNF is essential to promote persistence of long-term memory storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. 2008, 105(7), 2711–2716. ISSN 0027-8424.
Dostupné z: doi:10.1073/pnas.0711863105
- [141] Sochal, M., et al. The Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Immune-Related Diseases: A Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine* [online]. 2022, 11(20), 6023. ISSN 2077-0383.
Dostupné z: doi:10.3390/jcm11206023
- [142] Bathina, S., et al. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Archives of Medical Science* [online]. 2015, 6(6), 1164–1178. ISSN 1734-1922.
Dostupné z: doi:10.5114/aoms.2015.56342
- [143] Szuhany, K.L., et al. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Psychiatric Research* [online]. 2015, 60, 56–64. ISSN 00223956.
Dostupné z: doi:10.1016/j.jpsychires.2014.10.003
- [144] Hopkins, M.E., et al. Physical exercise during adolescence versus adulthood: differential effects on object recognition memory and brain-derived neurotrophic factor levels. *Neuroscience* [online]. 2011, 194, 84–94. ISSN 03064522.
Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroscience.2011.07.071
- [145] Intlekofer, K.A., et al. Exercise and Sodium Butyrate Transform a Subthreshold Learning Event into Long-Term Memory via a Brain-Derived Neurotrophic factor-Dependent Mechanism. *Neuropsychopharmacology* [online]. 2013, 38(10), 2027–2034. ISSN 0893-133X.
Dostupné z: doi:10.1038/npp.2013.104
- [146] Cotman, C.W., et al. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends in Neurosciences* [online]. 2007, 30(9), 464–472. ISSN 01662236.
Dostupné z: doi:10.1016/j.tins.2007.06.011
- [147] Ranjbar, N., et al. Relationship Between Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Hearing Loss and Tinnitus. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery* [online]. 2023, 75(S1), 507–513. ISSN 2231-3796.
Dostupné z: doi:10.1007/s12070-023-03600-z

- [148] Khalin, I., et al. Targeted delivery of brain-derived neurotrophic factor for the treatment of blindness and deafness. *International Journal of Nanomedicine* [online]. 2015, 10(1), 3245. ISSN 1178-2013.
Dostupné z: doi:10.2147/IJN.S77480
- [149] Fitzgerald, K.A., et al. GDNF. In: *The Cytokine FactsBook and Webfacts* [online]. B.m.: Elsevier, 2001, s. 260–266.
Dostupné z: doi:10.1016/B978-012155142-1/50055-5
- [150] Mak, T.W., et al. Gdnf. In: *The Gene Knockout FactsBook* [online]. B.m.: Elsevier, 1998, s. 398–399.
Dostupné z: doi:10.1016/b978-012466044-1/50220-9
- [151] Uchida, S., et al. Epigenetic Status of Gdnf in the Ventral Striatum Determines Susceptibility and Adaptation to Daily Stressful Events. *Neuron* [online]. 2011, 69(2), 359–372. ISSN 08966273.
Dostupné z: doi:10.1016/j.neuron.2010.12.023
- [152] Orenay-Boyacioglu, S., et al. Chronic tinnitus and BDNF/GDNF CpG promoter methylations: a case–control study. *Molecular Biology Reports* [online]. 2019, 46(4), 3929–3936. ISSN 0301-4851.
Dostupné z: doi:10.1007/s11033-019-04837-0
- [153] Nam, Y.J., et al. Upregulation of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in the rat cochlea following noise. *Hearing Research* [online]. 2000, 146(1–2), 1–6. ISSN 03785955.
Dostupné z: doi:10.1016/S0378-5955(00)00072-1
- [154] Orenay-Boyacioglu, S., et al. Relationship Between Chronic Tinnitus and Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor Gene rs3812047, rs1110149, and rs884344 Polymorphisms in a Turkish Population. *Biochemical Genetics* [online]. 2016, 54(4), 552–563. ISSN 0006-2928.
Dostupné z: doi:10.1007/s10528-016-9741-1
- [155] Cederroth, C.R., et al. Screening for Circulating Inflammatory Proteins Does Not Reveal Plasma Biomarkers of Constant Tinnitus. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology : JARO* [online]. 2023, 24(6), 593–606. ISSN 1438-7573.
Dostupné z: doi:10.1007/s10162-023-00920-3
- [156] Skibinska, M., et al. Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) serum level in women with schizophrenia and depression, correlation with clinical and metabolic parameters. *Psychiatry Research* [online]. 2017, 256, 396–402. ISSN 01651781.
Dostupné z: doi:10.1016/j.psychres.2017.07.014
- [157] Ahmad, M., et al. Glial cell line-derived Neurotrophic factor GDNF Gene Expression Analysis: Unveiling Neuronal Protection Mechanisms in Alzheimer’s Disease Management. *Journal of Health and Rehabilitation Research* [online]. 2024, 4(2), 16–21. ISSN 2791-156X.
Dostupné z: doi:10.61919/jhrr.v4i2.766

- [158] Nikolaienko, O., et al. Arc protein: a flexible hub for synaptic plasticity and cognition. *Seminars in Cell & Developmental Biology* [online]. 2018, 77, 33–42. ISSN 10849521. Dostupné z: doi:10.1016/j.semcdb.2017.09.006
- [159] Niwa, K., et al. Tinnitus rat model generated by laser-induced shock wave; a platform for analyzing the central nervous system after tinnitus generation. *Auris Nasus Larynx* [online]. 2021, 48(1), 82–89. ISSN 18791476. Dostupné z: doi:10.1016/j.anl.2020.07.019
- [160] Kapolowicz, M.R., et al. Acute high-intensity noise induces rapid Arc protein expression but fails to rapidly change GAD expression in amygdala and hippocampus of rats: Effects of treatment with D-cycloserine. *Hearing Research* [online]. 2016, 342, 69–79. ISSN 18785891. Dostupné z: doi:10.1016/j.heares.2016.09.010
- [161] Demirin, H., et al. Normal range of mean platelet volume in healthy subjects: Insight from a large epidemiologic study. *Thrombosis Research* [online]. 2011, 128(4), 358–360. ISSN 00493848. Dostupné z: doi:10.1016/j.thromres.2011.05.007
- [162] Baig, M. Platelet indices- evaluation of their diagnostic role in pediatric thrombocytopenias (one year study). *International Journal of Research in Medical Sciences* [online]. 2015, 3(9), 2284–2289. ISSN 2320-6071. Dostupné z: doi:10.18203/2320-6012.ijrms20150618
- [163] Kapsoritakis, A.N., et al. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *The American Journal of Gastroenterology* [online]. 2001, 96(3), 776–781. ISSN 0002-9270. Dostupné z: doi:10.1111/j.1572-0241.2001.03621.x
- [164] Budak, Y.U., et al. The use of platelet indices, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width in emergency non-traumatic abdominal surgery: a systematic review. *Biochemia Medica* [online]. 2016, 26(2), 178–193. ISSN 18467482. Dostupné z: doi:10.11613/BM.2016.020
- [165] Kemal, O., et al. Prognostic value of mean platelet volume on tinnitus. *The Journal of Laryngology & Otology* [online]. 2016, 130(2), 162–165. ISSN 0022-2151. Dostupné z: doi:10.1017/S0022215115003254
- [166] Sarikaya, Y., et al. Increased mean platelet volume in patients with idiopathic subjective tinnitus. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* [online]. 2016, 273(11), 3533–3536. ISSN 0937-4477. Dostupné z: doi:10.1007/s00405-016-3942-4
- [167] Yildiz, S., et al. Mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio in patients with tinnitus: a case-control study. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* [online]. 2022, 88(2), 155–160. ISSN 18088694. Dostupné z: doi:10.1016/j.bjorl.2020.05.006

- [168] Hizli Sayar, G., et al. Decreased mean platelet volume in panic disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* [online]. 2014, 2014(10), 1665. ISSN 1178-2021.
Dostupné z: doi:10.2147/NDT.S69922
- [169] Demir, M. Does Inflammation Play a Role in the Pathophysiology of Tinnitus? *Nigerian Journal of Clinical Practice* [online]. 2021, 24(2), 199–204. ISSN 1119-3077.
Dostupné z: doi:10.4103/njcp.njcp_381_19
- [170] Ulusoy, B., et al. Investigation of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and mean platelet volume in patients with tinnitus. *The Journal of Laryngology & Otology* [online]. 2018, 132(2), 129–132. ISSN 0022-2151.
Dostupné z: doi:10.1017/S0022215117002481
- [171] Yüksel, F., et al. Can Platelet Indices Be New Biomarkers for Subjective Tinnitus? *Journal of Craniofacial Surgery* [online]. 2016, 27(5), e420–e424. ISSN 1049-2275.
Dostupné z: doi:10.1097/SCS.0000000000002693
- [172] Berkiten, G., et al. Effects of serum zinc level on tinnitus. *American Journal of Otolaryngology* [online]. 2015, 36(2), 230–234. ISSN 01960709.
Dostupné z: doi:10.1016/j.amjoto.2014.11.001
- [173] Yaşar, M., et al. The Role of Trace Elements in Tinnitus. *Biological Trace Element Research* [online]. 2017, 176(1), 65–72. ISSN 0163-4984.
Dostupné z: doi:10.1007/s12011-016-0815-z
- [174] Ochi, K., et al. Zinc deficiency and tinnitus. *Auris Nasus Larynx* [online]. 2003, 30, 25–28. ISSN 03858146.
Dostupné z: doi:10.1016/S0385-8146(02)00145-1
- [175] Yazdkhasti, F., et al. Serum iron, copper, zinc, chromium, manganese levels in idiopathic tinnitus patients in comparison with healthy individuals. *Trace Elements and Electrolytes* [online]. 2016, 33(04), 59–63. ISSN 0946-2104.
Dostupné z: doi:10.5414/TEX01416
- [176] Keithley, E.M., et al. Cu/Zn superoxide dismutase and age-related hearing loss. *Hearing Research* [online]. 2005, 209(1–2), 76–85. ISSN 03785955.
Dostupné z: doi:10.1016/j.heares.2005.06.009
- [177] Toppila, E., et al. Individual Risk Factors in the Development of Noise-Induced Hearing Loss. *Noise & health* [online]. 2000, 2(8), 59–70. ISSN 1463-1741.
Dostupné z: https://journals.lww.com/nohe/fulltext/2000/02080/individual_risk_factors_in_the_development_of.7.aspx
- [178] Gates, G.A., et al. The Relation of Hearing in the Elderly to the Presence of Cardiovascular Disease and Cardiovascular Risk Factors. *Archives of Otolaryngology--Head and Neck Surgery* [online]. 1993, 119(2), 156–161. ISSN 1538361X.
Dostupné z: doi:10.1001/archotol.1993.01880140038006

- [179] Almeida, T.A.S., et al. Sensação subjetiva do zumbido pré e pós intervenção nutricional em alterações metabólicas. *Pró-Fono Revista de Atualização Científica* [online]. 2009, 21(4), 291–296. ISSN 0104-5687.
Dostupné z: doi:10.1590/S0104-56872009000400005
- [180] Scheibe, F., et al. Effects of experimental cochlear thrombosis on oxygenation and auditory function of the inner ear. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* [online]. 1997, 254(2), 91–94. ISSN 09374477.
Dostupné z: doi:10.1007/BF01526187
- [181] Sutbas, A., et al. Low-cholesterol diet and antilipid therapy in managing tinnitus and hearing loss in patients with noise-induced hearing loss and hyperlipidemia. *The international tinnitus journal* [online]. 2007, 13(2), 143–9. ISSN 0946-5448.
Dostupné z: <https://www.tinnitusjournal.com/articles/lowcholesterol-diet-and-antilipid-therapy-in-managing-tinnitus-and-hearing-loss-in-patients-with-noiseinduced-hearing-loss-and-hyp.pdf>
- [182] Lim, D.J. Effects of noise and ototoxic drugs at the cellular level in the cochlea: A review. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery* [online]. 1986, 7(2), 73–99. ISSN 01960709.
Dostupné z: doi:10.1016/S0196-0709(86)80037-0
- [183] Musleh, A., et al. Hyperlipidemia and Its Relation with Tinnitus. *Nigerian Journal of Clinical Practice* [online]. 2022, 25(7), 1046–1049. ISSN 1119-3077.
Dostupné z: doi:10.4103/njcp.njcp_1465_21
- [184] Avcı, D. Increased Serum Lipid Levels in Patients with Subjective Tinnitus. *Iranian journal of otorhinolaryngology* [online]. 2021, 33(114), 31–36. ISSN 2251-7251.
Dostupné z: doi:10.22038/ijorl.2020.43663.2442
- [185] Lee, H.J., et al. The Association between Serum Lipid Levels and Tinnitus Prevalence and Severity in Korean Elderly: A Nationwide Population-Based Cross-Sectional Study. *Yonsei Medical Journal* [online]. 2024, 65(3), 156. ISSN 0513-5796.
Dostupné z: doi:10.3349/ymj.2022.0626
- [186] Yüksel, F., et al. Increased Atherosclerosis Correlates with Subjective Tinnitus Severity. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery* [online]. 2018, 70(1), 119–124. ISSN 2231-3796.
Dostupné z: doi:10.1007/s12070-015-0845-4
- [187] Ensari, N., et al. Can apelin play a role in the etiology of tinnitus? *Turkish journal of medical sciences* [online]. 2019, 49(3), 769–773. ISSN 1303-6165.
Dostupné z: doi:10.3906/sag-1812-11
- [188] Petridou, A.I., et al. The Effect of Antioxidant Supplementation in Patients with Tinnitus and Normal Hearing or Hearing Loss: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial. *Nutrients* [online]. 2019, 11(12), 3037. ISSN 2072-6643.
Dostupné z: doi:10.3390/nu11123037

- [189] Racek, J. a kolektiv. *Klinická biochemie*. 2. přepaco. Praha, Pražský, Česko: Galén, 2006. ISBN 80-7262-324-9.
- [190] Abbott. *CHOLESTECH LDX(TM): Standardization of Lipid Tests* [online]. B.m.: Abbott. 2019.
Dostupné z: https://content.veeabb.com/1d09429b-8373-419f-8f1a-d28f9586863a/38501964-c3bf-4d26-86e8-a5fd9b015570/38501964-c3bf-4d26-86e8-a5fd9b015570_source__v.pdf
- [191] Cox, R.A., et al. *Cholesterol, Triglycerides, and Associated Lipoproteins* [online]. 3. vydání. Boston: Butterworths. Načteno z, 1990. ISBN 040990077X.
Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21250192>
- [192] Hinnie, J. *Textbook of biochemistry with clinical correlations* [online]. Philadelphia, Pennsylvania, USA: John Wiley & Sons, 1999. ISBN 978-0471588184.
Dostupné z: doi:10.1136/pgmj.75.881.190c
- [193] Franeková, J. Cholesterol v séru. *Nemocnice Karviná-Ráj* [online]. [vid. 2024-09-15].
Dostupné z: <https://www.nspka.cz/okbh-lab-prirucka/HVEZDAAAGJ.htm#:~:text=Podle NORIP Reference intervals publikované,již vyšší riziko kardiovaskulárních onemocnění>.
- [194] Pohanka, M. *Klinická biochemie* [online]. 1. vydání. Hradec Králové: Univerzita obrany, 2017. ISBN 978-80-7231-365-5.
Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/348185869_Klinicka_biochemie#pf10
- [195] Chu, W.-M. Tumor necrosis factor. *Cancer Letters* [online]. 2013, 328(2), 222–225. ISSN 03043835.
Dostupné z: doi:10.1016/j.canlet.2012.10.014
- [196] De Paepe, B., et al. The Tumor Necrosis Factor Superfamily of Cytokines in the Inflammatory Myopathies: Potential Targets for Therapy. *Clinical and Developmental Immunology* [online]. 2012, 2012, 1–10. ISSN 1740-2522.
Dostupné z: doi:10.1155/2012/369432
- [197] Gonzalez Caldito, N. Role of tumor necrosis factor-alpha in the central nervous system: a focus on autoimmune disorders. *Frontiers in Immunology* [online]. 2023, 14, 1213448. ISSN 1664-3224.
Dostupné z: doi:10.3389/fimmu.2023.1213448
- [198] Probert, L. TNF and its receptors in the CNS: The essential, the desirable and the deleterious effects. *Neuroscience* [online]. 2015, 302, 2–22. ISSN 03064522.
Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroscience.2015.06.038
- [199] Weber, C., et al. Impact of a relaxation training on psychometric and immunologic parameters in tinnitus sufferers. *Journal of psychosomatic research* [online]. 2002, 52(1), 29–33. ISSN 0022-3999.
Dostupné z: doi:10.1016/s0022-3999(01)00281-1

- [200] Yamasu, K., et al. Activation of the systemic production of tumor necrosis factor after exposure to acute stress. *European cytokine network* [online]. 1992, 3(4), 391–398. ISSN 11485493.
Dostupné z: <https://europepmc.org/article/med/1421011>
- [201] Maes, M., et al. The effects of psychological stress on humans: Increased production of pro-inflammatory cytokines and a Th1-like response in stress-induced anxiety. *Cytokine* [online]. 1998, 10(4), 313–318. ISSN 10434666.
Dostupné z: [doi:10.1006/cyto.1997.0290](https://doi.org/10.1006/cyto.1997.0290)
- [202] Szczepek, A.J., et al. Biological correlates of tinnitus-related distress: An exploratory study. *Hearing Research* [online]. 2014, 318, 23–30. ISSN 03785955.
Dostupné z: [doi:10.1016/j.heares.2014.10.007](https://doi.org/10.1016/j.heares.2014.10.007)
- [203] Lewis, T.J., et al. Inflammation Friend or Foe? In: *The End of Alzheimer's* [online]. 2. edice. B.m.: Elsevier, 2017, s. 192–241.
Dostupné z: [doi:10.1016/B978-0-12-812112-2.00007-0](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812112-2.00007-0)
- [204] Mennink, L.M., et al. The Role of Inflammation in Tinnitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine* [online]. 2022, 11(4), 1000. ISSN 2077-0383.
Dostupné z: [doi:10.3390/jcm11041000](https://doi.org/10.3390/jcm11041000)
- [205] Becker, L., et al. Higher Peripheral Inflammation Is Associated With Lower Orbitofrontal Gamma Power in Chronic Tinnitus. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* [online]. 2022, 16, 883926. ISSN 1662-5153.
Dostupné z: [doi:10.3389/fnbeh.2022.883926](https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.883926)
- [206] Turkmen, K., et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodialysis International* [online]. 2013, 17(3), 391–396. ISSN 1492-7535.
Dostupné z: [doi:10.1111/hdi.12040](https://doi.org/10.1111/hdi.12040)
- [207] Bayraktar, C., et al. Relationship between increased carotid artery stiffness and idiopathic subjective tinnitus. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* [online]. 2017, 274(5), 2125–2130. ISSN 0937-4477.
Dostupné z: [doi:10.1007/s00405-016-4440-4](https://doi.org/10.1007/s00405-016-4440-4)
- [208] Bayram, A., et al. Assessment of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and mean platelet volume in patients with tinnitus. *ENT Updates* [online]. 2015, 5(3), 103–106. ISSN 21497109.
Dostupné z: [doi:10.2399/jmu.2015003005](https://doi.org/10.2399/jmu.2015003005)
- [209] Düzenli, U., et al. A Retrospective Analysis of Haematologic Parameters in Patients with Bilateral Tinnitus. *Eastern Journal Of Medicine* [online]. 2018, 23(4), 264–268. ISSN 1301-0883.
Dostupné z: [doi:10.5505/ejm.2018.02703](https://doi.org/10.5505/ejm.2018.02703)

- [210] Celik, M., et al. A Comprehensive Study of Oxidative Stress in Tinnitus Patients. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery* [online]. 2018, 70(4), 521–526. ISSN 2231-3796.
Dostupné z: doi:10.1007/s12070-018-1464-7
- [211] Maniaci, A., et al. Hearing Loss and Oxidative Stress: A Comprehensive Review. *Antioxidants* [online]. 2024, 13(7), 842. ISSN 2076-3921.
Dostupné z: doi:10.3390/antiox13070842
- [212] Koç, S., et al. Paraoxonase Activity and Oxidative Status in Patients with Tinnitus. *Journal of Audiology & Otology* [online]. 2016, 20(1), 17. ISSN 2384-1621.
Dostupné z: doi:10.7874/jao.2016.20.1.17
- [213] Savastano, M., et al. Antioxidant Therapy in Idiopathic Tinnitus: Preliminary Outcomes. *Archives of Medical Research* [online]. 2007, 38(4), 456–459. ISSN 01884409.
Dostupné z: doi:10.1016/j.arcmed.2006.12.004
- [214] Erel, O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical Biochemistry* [online]. 2004, 37(2), 112–119. ISSN 00099120.
Dostupné z: doi:10.1016/j.clinbiochem.2003.10.014