

**Univerzita Karlova**  
**3. lékařská fakulta**



Autoreferát disertační práce

**Tinnitus – fyziologické a patofyziologické  
mechanismy sluchového aparátu podmiňující  
diagnostický a léčebný postup**

MUDr. Klára Procházková

2021

## **Doktorské studijní programy v biomedicině**

*Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky*

**Obor:** Fyziologie a patofyziologie člověka

**Předseda oborové rady:** prof. MUDr. Otomar Kittnar,  
CSc., MBA

**Školící pracoviště:** Klinika otorinolaryngologie a maxilofaciální chirurgie 3. LF UK a ÚVN

**Autor:** MUDr. Klára Procházková

**Školitel:** MUDr. Richard Holý, Ph.D.

**Oponenti:** doc. PhDr. Ondřej Čakrt, Ph.D.,  
doc. MUDr. Richard Salzman, Ph.D.

**Autoreferát byl rozeslán dne:**

Obhajoba se koná dne 19.5.2022 v 10h hod ve Fyziologickém ústavu 1. LF UK, Albertov 5, Praha 2

S disertací je možno se seznámit na děkanátu 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy

# Obsah

Obsah .....	3
1 Souhrn.....	3
2 Summary.....	5
3 Úvod .....	7
4 Cíle práce a hypotézy.....	8
5 Metodika .....	11
6 Výsledky.....	16
7 Diskuze .....	21
8 Závěry.....	23
9 Použitá literatura.....	27

## 1 Souhrn

Disertační práce se zaměřuje na funkci sluchového aparátu a jeho poruchy podmiňující diagnostiku a terapii tinnitu. Po úvodní teoretické části prezentují pět studií se soubory pacientů s tinnitem, resp. ztrátou sluchu. Práce je koncipována jako monotematicky zaměřený soubor vědeckých publikací.

V úvodní části se práce věnuje stavbě a funkci sluchového aparátu, patofyziologii vzniku tinnitu a sluchových poruch obecně. Dále přibližuje současné způsoby diagnostiky a léčby.

V první studii jsme sledovali efekt sousledně podávaného extraktu EGb 761® a terapie měkkým laserem u pacientů s chronickým maskovatelným tinnitem. Získané výsledky prokázaly, že jsme u zmíněného souboru pacientů dosáhli zmírnění chronického tinnitu.

V druhé studii jsme porovnávali efekt dvou vasoaktivních farmak používaných při léčbě chronického tinnitu – EGb 761® versus pentoxifylin. Výsledky ukázaly, že oba léky jsou podobně účinné při snižování nesnesitelnosti spojené se subchronickým nebo chronickým tinnitem. Ve skupině léčené přípravkem EGb 761® bylo však zaznamenáno výraznější zlepšení u pacientů se zvýšeným sklonem k depresi a úzkosti.

Ve třetí studii jsme se zaměřili na zhodnocení efektu hyperbarické oxygenoterapie (HBO) v kombinaci s kortikoterapií u pacientů s akutním akutraumatem. Sledovali jsme efekt farmakoterapie samotné versus farmakoterapie v kombinaci s fyzikální terapií HBO, současně jsme sledovali vliv časového faktoru při zahájení léčby. Zjistili jsme, že pacienti léčení velmi časně po vzniku akustického traumatu a pacienti léčení kombinovanou léčbou s HBO mají lepší výsledek než pacienti léčení s časovým odstupem nebo bez užití HBO.

Následující dvě studie se zaměřovaly na diagnostiku vzácnějších příčin podmiňujících tinnitus, resp. poruchy sluchu.

Čtvrtá studie byla koncipována jako prospektivní multicentrická screeningová studie na odhalení vzácné metabolické Fabryho choroby u mužů s tinnitem a/nebo poruchou slu-

chu. Pomocí metody suché kapky se hodnotila hladina alfa-galaktosidázy. U žádného z pacientů nebyla screeningovým testem zjištěna suspektní hodnota nižší než 1,2  $\mu\text{mol/l/h}$ . Výskyt tinnitu a percepční ztráty sluchu u mužů se tedy jeví jako irelevantní vedoucí příznak pro screening Fabryho choroby.

V poslední studii jsme sledovali prevalenci roztroušené sklerózy v ambulanci otoneurologa, kde dominující příznaky tvoří tinnitus, hypakuze a porucha rovnováhy. Naše práce potvrdila, že zevrubná diagnostika otoneurologických pacientů může vést k záchytu roztroušené sklerózy a k zavedení časné cílené léčby. Zejména vhodná je identifikace prvních příznaků RS nebo dokonce klinicky izolovaného syndromu (CIS), kde nemoc můžeme farmakologicky kontrolovat již od velmi časných stádií.

V závěru práce jsou získané výsledky diskutovány a konfrontovány s poznatky soudobé odborné literatury věnující se problematice diagnostiky a terapie tinnitu.

## **2 Summary**

The dissertation focuses on the function of the auditory system and its disorders that lead to the forms of the diagnostics and the therapy of tinnitus. After an introductory theoretical part, I present five studies with sets of patients with tinnitus or hearing loss. The thesis is conceived as a monothematic collection of scientific publications.

In the introduction, the thesis deals with the structure and function of the auditory system, the pathophysiology of

tinnitus and hearing disorders in general. It also presents the current methods of diagnostic procedures and treatment.

In the first study, we investigated the effect of co-administered EGb 761® extract and soft laser therapy in patients with chronic maskable tinnitus. The results obtained showed that we achieved a reduction of chronic tinnitus in the aforementioned group of patients.

In the second study, we compared the effect of two vasoactive drugs used in the treatment of chronic tinnitus – EGb 761® versus pentoxifylline. The results showed that both drugs were similarly effective in reducing the suffering associated with subchronic or chronic tinnitus. However, in the EGb 761®-treated group, there was a more significant improvement in patients with an increased tendency to depression and anxiety.

In the third study, we aimed to evaluate the effect of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) in combination with corticotherapy in patients with acute acoustic trauma. We investigated the effect of pharmacotherapy alone versus pharmacotherapy in combination with HBOT, and at the same time we investigated the effect of the time factor at the initiation of treatment. We found that patients treated very early after the onset of acoustic trauma and patients treated with combination therapy with HBOT had a better outcome than patients treated with a time delay or without the use of HBOT.

The following two studies focused on the diagnosis of rarer underlying causes of tinnitus or hearing loss.

The fourth study was designed as a prospective multicentric screening study to detect rare metabolic Fabry disease in

men with tinnitus and/or hearing loss. Alpha-galactosidase levels were assessed using the dry blood spot method. None of the patients was found to have a suspicious level of less than 1.2  $\mu\text{mol/l/h}$  by the screening test. Thus, the occurrence of tinnitus and sensorineural hearing loss in men appears to be an irrelevant leading symptom for screening for Fabry disease.

In the last study, we investigated the prevalence of multiple sclerosis in an otoneurologist's outpatient clinic, with tinnitus, hypacusis and balance disorder being the predominant symptoms. Our work confirmed that a thorough diagnosis of otoneurological patients can lead to the detection of multiple sclerosis and the introduction of early targeted treatment. Particularly useful is the identification of the first signs of multiple sclerosis or even clinically isolated syndrome (CIS), where the disease can be controlled pharmacologically from very early stages.

In the conclusion of the paper, the obtained results are discussed and confronted with the findings of the contemporary literature on the diagnosis and therapy of tinnitus.

### **3 Úvod**

Tinnitus je definován jako fantomový sluchový vjem, který postrádá zevní akustický či mechanický korelát. Tinnitem dlouhodobě trpí 5-10 % populace a asi 1 % zakouší závažnou, vysilující formu tinnitu, která výrazně snižuje kvalitu jejich života (Schaette, 2014).

Tinnitus chápeme jako projev postižení určitého úseku sluchového ústrojí, anebo poruchy nacházející se mimo slu-

chový aparát a centrální dráhy (non-auditory tinnitus). Tento symptom nedokážeme někdy ani po pečlivém diagnostickém procesu přiřadit k příčinné patologii. Úkolem lékaře je vždy se pokusit, když ne o vyléčení, alespoň o kontrolu nemoci a úlevu od potíží, a to nehledě na jejich etiologii.

Ve většině případů je tinnitus asociován s poruchou sluchu, nicméně ztráta sluchu nevede vždy k tinnitu. Asi 30–50 % pacientů se ztrátou sluchu trpí tinnitem, nevyjímaje pacienty s praktickou nebo faktickou hluchotou (Eggermont, 2014; Cima et al., 2019). Asi 10 % pacientů s tinnitem referuje normální sluch a vykazuje normální výsledky tónové audiometrie (Schaette a McAlpine, 2011).

Ačkoli existuje několik přístupů ke zmírnění tinnitu, zatím neexistuje žádný lék. Na určitou léčebnou modalitu odpovídá vždy jen část pacientů, což je pravděpodobně dáno různorodou etiologií tinnitu.

## **4 Cíle práce a hypotézy**

Hlavními cíli disertační práce je zhodnocení vlivu jednotlivých nejužívanějších léčebných technik v české klinické praxi na léčbu, zmírnění nebo vyléčení tinnitu a současně určení etiologie tinnitu. Základem práce jsou klinické studie hodnotící účinnost těchto postupů u skupin pacientů a studie zaměřené na depistáž méně častých příčin tinnitu u pacientů se známou neurodegenerativní chorobou nebo známou kochleární vadou.

Prvním z přístupů byla prospektivní analytická studie 420 probandů s chronickým tinnitem užívajících neoadjuvantní vaskularizaci enhancující léčbu extraktem z ginkgo biloby

EGB 761® a následnou fyzikální terapii měkkým laserem o 10 aplikacích. Každá z obou částí experimentu trvala 3 týdny. Výsledky monoterapie obou metod byly opakovaně publikovány s pozitivním nebo sporným efektem. Kombinace těchto dvou metod již byla zkoušena dříve (Partheniadis-Stumpf et al., 1993; von Wedel et al., 1995) avšak v jiném schématu užití. Náš postup byl inovativní v sousledném podáváníí.

**Hypotéza 1: Sousledné podáváníí extraktu ginkgo biloba EGB 761® doplněné o fokální terapii měkkým laserem zaměřenou na vnitřní ucho vede ke zmírnění chronického tinnitu.**

V druhé části práce jsme se zaměřili na průkaz efektu samotné léčby EGB 761® oproti monoterapii vasodilatační látkou – pentoxifylinem. Jednalo se o prospektivní, randomizovanou, dvojitě zaslepenou komparativní studii, jejímž cílem bylo porovnat dvě preferovaná farmaka v oblasti tinnitologie a postulovat eventuální superioritu jednoho nad druhým v účinku na chronický tinnitus.

**Hypotéza 2: EGB 761® jako směs fytofarmak s předpokládaným působením na periferní i centrální složku tinnitu má vyšší účinnost v léčbě chronického tinnitu než pentoxifylin, jehož vazodilatační efekt má vliv zejména na periferní, resp. kochleární složku tinnitu.**

Třetí část výzkumné práce se zabývá kombinovanou léčbou s užitím hyperbarické oxygenoterapie (HBO) u pacientů s akutním akutraumatem u příslušníků armády a civilních obyvatel. Retrospektivně jsme hodnotili přínos kombinované terapie HBO + kortikoterapie a vasodilatační terapie

oproti kortikoterapii a vasodilatační léčbě samotné. Skupiny pacientů byly rozděleny podle intervalu mezi traumatem a začátkem léčby, ale také podle síly vstupního inzultu (120 dB u civilních obyvatel versus 170 dB u příslušníků armády).

**Hypotéza 3: Pacienti léčení velmi časně po vzniku akustického traumatu kombinovanou léčbou s HBO mají lepší výsledek než pacienti léčení s časovým odstupem nebo bez užití HBO.**

Čtvrtá část výzkumu sestávala z diagnostické činnosti zaměřené na přítomnost vzácné mutace alfa galaktosidázy A (AGALA) způsobující střádavou Fabryho chorobu. V rámci prospektivní multicentrické studie jsme provedli sekundární screening pacientů, mužů, trpících kochleárním onemocněním, a to ztrátou sluchu a/nebo tinnitem. Fabryho choroba je gonozomálně vázaná a primárně se projevuje u mužů neurologickými, nefrologickými nebo kardiologickými příznaky (neuropatie, renální selhání, kardiomyopatie). Až 85 % pacientů s Fabryho chorobou trpí progresivní ztrátou sluchu a většina z nich má zkušenost, transientní či permanentní, s tinnitem.

**Hypotéza 4: Muži s prokázanou kochleární poruchou mohou trpět Fabryho chorobou, která je příčinou jejich ušních obtíží.**

Pátá část výzkumu se zabývá prevalencí roztroušené sklerózy u pacientů s poruchou sluchu či rovnováhy. Hodnotili jsme retrospektivně data u potvrzených nebo suspektních pacientů s roztroušenou sklerózou a zjišťovali prevalenci RS u pacientů s otoneurologickou symptomatikou.

**Hypotéza 5: Otoneurologická symptomatika (porucha sluchu, tinnitus, porucha rovnováhy) může být příznakem roztroušené sklerózy. Správná diagnostika může vést k prvozáchytu onemocnění a časné cílené léčbě.**

## **5 Metodika**

### **5.1 Kombinace EGb 761® a terapie měkkým laserem v léčbě chronického tinnitu**

V období 1998–2006 jsme na Otorinolaryngologické klinice 3. LF UK a FNKV provedli prospektivní analytickou studii zahrnující 420 pacientů s chronickým maskovatelným tinnitem. Do studie bylo zařazeno 200 žen a 220 mužů, průměrný věk pacientů byl 53,7 let (16–77 let). Doba trvání tinnitu byla od 3 měsíců do 40 let (průměrná doba trvání 7,7 let) (Tab. 1). Všichni pacienti podstoupili kombinovanou léčbu EGb 761® následovanou terapií měkkým laserem.

Zvolená terapeutická metoda spočívala v užití laseru typu BTL-10 se sondou 830 nm / 200 mV, s energetickou hustotou 50 J/cm<sup>2</sup>, aplikovaného transmastoidálním a transmeatálním přístupem v kontinuálním a pulzním svazku v 10 sezeních uskutečněných v rámci 21 dnů. Každá aplikace trvala 10 minut. Aplikacím laseru předcházelo třítydenní užívání EGb 761® 80 mg tbl per os 3x denně. Terapeutický účinek byl hodnocen stanovením intenzity a frekvence tinnitu (tinnitus masking) a subjektivním hodnocením na vizuální analogové škále (VAS) s 0–10 body, respektive jejich porovnáním.

## **5.2 Extrakt z ginkgo biloby EGb 761® versus pentoxifylin u chronického tinnitu: Randomizovaná, dvojitě zaslepená studie**

V období 9/2012-4/2014 jsme na ORL klinice 3. LF UK a FNKV provedli randomizovanou, dvojitě zaslepenou, prospektivní studii u pacientů s chronickým tinnitem. Celkem bylo do terapeutické fáze zařazeno 200 pacientů, kteří byli léčeni buď 120 mg tbl EGb 761® (n=100) nebo 600 mg tbl pentoxifylinu (n=100). Studii dokončilo 197 pacientů (n=99, resp. n=98). Pacienti užívali po dobu 12 týdnů 1 tabletu studijního léku 2 x denně per os.

Terapeutický efekt byl hodnocen pomocí vizuální analogové škály (VAS) na stupnici 0-10, zvláště pro hlasitost tinnitu a obtěžování tinnitem. Dále jsme před experimentem a po experimentu užili dotazník Mini-TQ k vyhodnocení psychické tísně jedince, specifikaci subjektivního vnímání tinnitu, strategií zvládnutí tinnitu a přesvědčení o tinnitu. Jako další nástroj k hodnocení efektu léčby byl použit dotazník HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), který odkrývá přítomnost a závažnost mírných až subsyndromálních stupňů úzkosti a deprese. Jako poslední jsme užili dotazník SDS (Sheehan Disability Scale) odkrývající míru celkového omezení tinnitem v oblasti pracovního, společenského a rodinného života. Statistické analýzy dat byly provedeny pomocí ANCOVA testu (pro dotazníky mini TQ a VAS) a pomocí Wilcoxnova rank-sum testu (pro dotazníky SDS a HADS).

### **5.3 Použití hyperbarické oxygenoterapie a kortikoterapie u akutního akustického traumatu**

V této části práce jsme retrospektivně analyzovali údaje za období 2004-2019 u pacientů s akutním akutraumatem. Sledovaných pacientů bylo 108, z nichž oboustranné postižení vykazovalo 33 pacientů (141 postižených uší). Jednalo se o 97 mužů a 11 žen; 65 členů Armády ČR (skupina A), 43 civilních občanů (skupina B). Průměrný věk pacientů byl 38 let (18-82 let). Ze 141 uší postižených sluchovou ztrátou trpělo 81 též akutním tinnitem.

Do skupiny A byli zařazeni členové armády, kteří utrpěli akutní akutrauma vyšší než 170 dB (výstřel, exploze), zatímco ve skupině B se nacházeli civilní občané s prodělaným akutním akutraumatem do 120 dB.

Podle doby zahájení terapie jsme pacienty rozdělili do tří skupin: začátek do 24 h od traumatu, 1 až 7 dní od traumatu a déle než 7 dní od traumatu.

Podle užití terapie jsme též rozdělili nemocné z terapeutického hlediska: ve skupině I byli pacienti léčeni hyperbarickou oxygenoterapií, kortikoterapií a vasodilatační terapií, zatímco ve skupině II chyběl příspěvek HBO. Vyčlenili jsme skupinu 7 pacientů, kteří byli z různých důvodů léčeni pouze vasodilatační terapií.

V den akutraumatu nebo v den prvního vyšetření byla zahájena kortikosteroidní léčba Solu-Medrolem (1. den: Solu-Medrol 125 mg; 2. den: Solu-Medrol 80 mg; 3. den: Solu-Medrol 40 mg; ve 100 ml fyziologického roztoku i.v.) a vazodilatačními infuzemi (20 mg ethyl apovincaminátu alias "vinpocetinu"; ve 250 ml fyziologického roztoku; 120 min;

10 dní). V případě, že během 7 dnů nedošlo ke zlepšení stavu (ověřeno pomocí PTA), zahájili jsme hyperbarickou oxygenoterapii (10 expozic v hyperbarické komoře v Ústavu lékařské letecké medicíny v Praze; tlak 2,5 atmosféry po dobu 120 min). Zvláštní skupina pacientů (n = 7 uší) byla léčena pouze pomocí vazodilatačních přípravků perorálně, a to vinpocetinem 10 mg 1 tabletou dvakrát denně, nebo betahistin-dihydrochloridem 24 mg 1 tabletou třikrát denně.

Statistické analýzy byly provedeny pomocí neparametrického Mann-Whitneyho testu a Fisherova exaktního testu na hladině statistické významnosti  $p < 0,05$ .

#### **5.4 Prevalence Fabryho choroby u mužů s tinnitem a sensorineurální ztrátou sluchu**

V období 10/2016-8/2019 jsme se účastnili multicentrické, prospektivní, screeningové studie zkoumající prevalenci Fabryho choroby (Fabry disease; FD) u pacientů mužského pohlaví trpících tinnitem nebo percepční sluchovou ztrátou nebo obojím. Do výzkumu byla zapojena tři česká centra – Otorinolaryngologická klinika 3.LF UK a FNKV, Otorinolaryngologická klinika a klinika maxilofaciální chirurgie 3.LF UK a ÚVN a Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku FN USA, Brno. Do studie bylo zařazeno 181 pacientů, jednalo se o muže mezi 18-60 lety věku.

Hlavním cílem studie bylo vyšetřit definované pacienty na hladinu AGALA za účelem diagnostiky FD. Všichni zařazení pacienti podstoupili ORL vyšetření, vyšetření sluchu a maskování tinnitu. Testovací protokol zahrnoval odběr kapky krve (tzv. suchá kapka), ze které se odečítala hodnota enzymu AGALA. Jako prahová hodnota pro podezření na

přítomnost FD a pokračování v sekvenování genů byla zvolena hodnota AGALA < 1,2  $\mu\text{mol/l/h}$ .

Deskriptivní statistické analýzy byly provedeny pomocí programu IBM SPSS Statistics (verze 22.0; SPSS, IBM, Armonk, NY, USA).

## **5.5 Problematika roztroušené sklerózy v otoneurologické ambulanci, mezioborová spolupráce otoneurologa a neurologa**

V další části práce jsme retrospektivně hodnotili data 11 pacientů (5 mužů, 6 žen, věk 25–58 let) s roztroušenou sklerózou nebo suspekci na roztroušenou sklerózu z celkového počtu 6000 nově vyšetřených pacientů v otoneurologické ambulanci Otorinolaryngologické kliniky a kliniky maxilofaciální chirurgie 3. LF UK a ÚVN za období leden 2000–březen 2021.

Všichni pacienti podstoupili otoneurologické vyšetření a audiologická vyšetření: ORL vyšetření, PTA, tympanometrie, vyšetření stapediálního reflexu, maskování tinnitu, BE-RA (click - 90 dB), videonystagmografie, posturografie. Pacientům bylo provedeno zobrazovací vyšetření mozku magnetickou rezonancí. Následovalo vyšetření v neurologické ambulanci, kde byla neurologem provedena lumbální punkce (LP) s odběrem mozkomíšního moku a jeho zhodnocení, zda pacient splňuje/nesplňuje McDonaldova kritéria roztroušené sklerózy.

## 6 Výsledky

### 6.1 Kombinace EGb 761® a terapie měkkým laserem v léčbě chronického tinnitu

Z hlediska audiometrických změn bylo zjištěno snížení hlasitosti tinnitu u 237 ze 420 pacientů (56,4 %). U 181 probandů (43,1 %) zůstalo maskování tinnitu nezměněno. Průměrné snížení intenzity bylo o 30 dB (rozmezí 10-50 dB). Jeden pacient popsal úplné vymizení tinnitu a jeden pacient zaznamenal zhoršení tinnitu o 10 dB.

*Tab. 1. Reakce na terapii podle maskování tinnitu*

Hlasitost tinnitu po terapii	Počet pacientů – n	Počet pacientů - %
Snížení	237	56,4
Beze změny	181	43,1
Zvýšení	1	0,2
Úplné vymizení	1	0,2

Subjektivní úleva od tinnitu, zaznamenaná pomocí dotazníku VAS, byla pozorována ve 196 případech (46,7 %). Zajímavé pozorování bylo učiněno u jedné pacientky s objektivním snížením hlasitosti tinnitu o 50 dB, ovšem zcela bez subjektivní úlevy.

## 6.2 Extrakt z ginkgo biloby EGb 761® versus pentoxifylin u chronického tinnitu: Randomizovaná, dvojitě zaslepená studie

Pacienti obou léčebných skupin se během 12týdenní léčby významně zlepšili ve všech škálách souvisejících s tinnitem, ve skóre úzkosti a v míře celkového omezení tinnitem (SDS), přičemž mezi oběma léčebnými skupinami nebyly významné rozdíly.

Tab. 2. Výsledky v tinnitových dotaznících Mini-TQ a VAS; p – hodnoty ANCOVA testu pro jednotlivé skupiny a mezi skupinami

	mini-TQ	VAS hlasitost	VAS obtížnost
EGb 761®	-1,57 (-2,25;-0,89)	-0,41 (-0,68;-0,15)	-0,56 (-0,84;-0,27)
p - skupina	<0,0001	0,0021	0,0002
Pentoxifylin	-1,94 (-2,64;-1,25)	-0,43 (-0,69;-0,17)	-0,54 (-0,83;-0,25)
p- skupina	<0,0001	0,0015	0,0003
p - mezi sku- pinami	0,4514	0,9284	0,938

Mírné zlepšení ve skóre deprese v dotazníku HADS nebylo ve 12 týdnech statisticky významné. Avšak v prospektivně specifikované podskupině pacientů se zvýšeným skóre deprese na začátku studie bylo zlepšení ve třech škálách souvi-

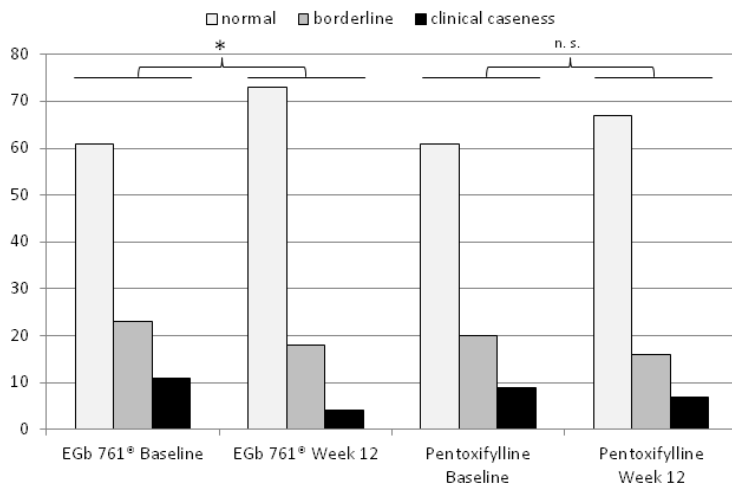
sejících s tinnitem při léčbě přípravkem EGb 761® obzvláště výrazné. Takovéto zlepšení symptomů deprese nebylo ve skupině s pentoxifylinem pozorováno.

36 % pacientů ve skupině EGb 761® a 32 % pacientů ve skupině s pentoxifylinem vykazovalo na počátku léčby abnormální **skóre úzkosti** podle HADS. Díky léčbě klesla míra úzkosti u pacientů na 23 %, resp. 26 % (Graf 1). Tyto změny byly statisticky signifikantní ve skupině EGb 761®, ale ne ve skupině s pentoxifylinem ( $p = 0,005$ ).

*Graf 1. Skóre úzkosti v dotazníku HADS na počátku a ve 12. týdnu*

*\* oboustranná p hodnota = 0,005 pro EGb 761®*

*n.s. nesignifikantní při  $p = 0,105$  pro pentoxifylin*



### 6.3 Použití hyperbarické oxygenoterapie a kortikoterapie u akutního akustického traumatu

Celkově se po léčbě zlepšilo 79 % pacientů, skupina A oproti skupině B v 70 %, resp. 81 %. Zlepšení sluchu do

standardní definice normakuze, kdy práh ztráty sluchu po léčbě byl nižší nebo roven 20 dB HL, dosáhlo celkem 41 %, skupina A oproti skupině B 39 %, resp. 29 %. Ve skupině B došlo po léčbě ke statisticky významnému (při  $p = 0,012$ ) vyššímu částečnému zlepšení sluchu.

Tab. 3. Úspěšnost léčby akutraumatů; všichni pacienti, skupina A (vojáci), skupina B (civilní osoby).

	Všichni pacienti		Skupina A		Skupina B		p hodnota
Počet uší	n = 141		n = 83		n = 58		
Celkově zlepšeno	111	79 %	58	70 %	47	81 %	0,096
Zlepšeno do normakuze	58	41 %	32	39 %	17	29 %	0,170
Částečně zlepšeno	53	38 %	26	31 %	30	52 %	0,012
Nezlepšeno	30	21 %	25	30 %	11	19 %	

Zlepšení sluchu po zahájení léčby do 24 h nastalo u 96 %; skupina A 97 % a skupina B 95 %. Při zahájení léčby do sedmi dnů bylo zlepšení sluchu v 74 %; skupina A 79 % a skupina B 70 %. Při zahájení léčby po více než sedmi dnech došlo ke zlepšení sluchu v 53 %; ve skupině A v 53 % a ve skupině B v 55 %. Parametr Latence zahájení léčby - celý soubor, skupina A a skupina B, je vždy statisticky významný ( $p < 0,001$  a  $0,017$ , v uvedeném pořadí).

Úspěšnost jednotlivých léčebných protokolů s/bez HBO je uvedena v tabulce 4. Ke zlepšení sluchu došlo u 82 % pacientů ze skupiny I (bez HBO) a u 77 % pacientů ze skupiny II (s HBO). Celkem bylo hodnoceno 134 poškozených uší. Nehodnotili jsme 7 postižených uší z vyčleněné skupiny léčené pouze perorálními vazodilatancií.

*Tab.4. Úspěšnost jednotlivých léčebných protokolů: skupina I (léčba kortikosteroidy bez HBO), skupina II (léčba kortikosteroidy s HBO) a vyčleněná skupina (p. o. vazodilatancia).*

Skupina I (KS +VD) n= 61	zlepšeno	n= 50; 82 %
	zlepšeno do normakuze	n= 39; 64 %
Skupina II (KS+HBO+VD) n= 73	zlepšeno	n= 56; 77 %
	zlepšeno do normakuze	n=27; 37 %
Vyčleněná skupina (VD) n= 7	zlepšeno	n= 6; 86 %
	zlepšeno do normakuze	n= 2; 29 %

Tinnitus se po akutním akutraumatu vyskytl u 58 % ze 141 poškozených uší. Ve skupině A se tinnitus vyskytl u 63 % uší a pouze u 52 % ve skupině B. Po léčbě tinnitus vymizel celkem u 50 % poškozených uší. Ve skupině A tinnitus vymizel u 54 % poškozených uší, zatímco ve skupině B u 43 %.

#### **6.4 Prevalence Fabryho choroby u mužů s tinnitem a sensorineurální ztrátou sluchu**

Hladina alfa galaktosidázy A byla ve všech případech vyšší než limitní hodnota 1,2  $\mu\text{mol/l/h}$ . Hladiny se pohybovaly

mezi 1,5 a 8,8  $\mu\text{mol/l/h}$ , přičemž průměrná hodnota byla  $3,4 \pm 1,2 \mu\text{mol/l/h}$  a mediánová hodnota  $3,2 \mu\text{mol/l/h}$ . Audiometrické vyšetření odhalilo percepční ztrátu sluchu u 126 pacientů (70 %), jednostrannou u 50 pacientů (28 %) a oboustrannou u 76 (42 %) pacientů. Retrokochleární léze nebyla v našem souboru 181 pacientů potvrzena. Tinnitus se vyskytoval u 161 pacientů (89 %), jednostranný u 96 pacientů (53 %), oboustranný u 65 pacientů (36 %). Dohromady 226 uší bylo postiženo tinnitem.

## **6.5 Problematika roztroušené sklerózy v otoneurologické ambulanci, mezioborová spolupráce otoneurologa a neurologa**

Během 21 let bylo v otoneurologické ambulanci odhaleno pouze 11 pacientů s předpokládanou nebo prokázanou RS. Z celkového počtu vyšetřených pacientů za uvedené období to činí méně než 1 % (11 z 6 000 pacientů = 0,18 %). U 4 pacientů přispělo vyšetření v ambulanci OTN k prvnímu zachycení roztroušené sklerózy. Prvními příznaky RS byly nedoslýchavost, tinnitus, nestabilita a porucha vidění po infekci při akutní tonzilitidě. Náhlá hluchota byla zaznamenána i u dlouhodobé RS, nejen jako symptom prvozáhytu onemocnění.

## **7 Diskuze**

V disertační práci jsem se zaměřila na souhrnný pohled na problematiku tinnitu, a to z hlediska diagnostického i terapeutického. Obě hlediska nám mohou pomoci též zpětně objasnit patofyziologii vzniku tinnitu vzhledem ke stavbě a fungování vnitřního ucha a sluchových drah.

Diagnostika a léčba chronického tinnitu je v každodenní praxi poměrně náročným úkolem, zejména vzhledem k jeho různému původu. Tinnitus sám o sobě nelze považovat za nemoc, ale spíše za příznak. Farmakologický nebo nefarmakologický terapeutický přístup by měl v každém jednotlivém případě zohlednit podezření na možnou příčinu. Toto podezření by se mělo opírat o anamnézu pacienta, rizikové faktory, souběžná onemocnění a vyvolávající události.

Úspěšnost léčby vasodilatační, laserové i hyperbarické podporuje teorii kochleárního poškození se sníženým metabolismem vláskových buněk a jejich sníženým prokrvením. Pozitivní výsledky po podání kortikosteroidní terapie zase potvrzují možnost příspěvku zánětlivých cytokinů a nitro-buněčného edému. Těž nevylučují možnost cílení na jiné metabolické či neurologické onemocnění, jehož léčbou se sekundárně může zmírnit i tinnitus (např. ataka roztroušené sklerózy reagující na puls kortikosteroidů).

Neméně zajímavé jsou výsledky porovnání pentoxifylinu vůči EGb 761®, kde se ukázala léčba extraktem z jinanu dvoulaločného více účinná u pacientů předem stigmatizovaných jistou mírou deprese a též u pacientů s vyšší hladinou úzkosti. Cílení na centrální zpracování zejména u chronického tinnitu se stává nejpodstatnějším prvkem moderního terapeutického přístupu. Jsou však v této oblasti potřeba další studie, které by oddělily přímé účinky EGb 761® na tinnitus (zvuk) a předpokládané nepřímé účinky, které mohou vést ke zlepšení úzkosti a deprese (centrální zpracování tinnitu).

Depistáž patofyziologického mechanismu tinnitu nás může zavést do centrálních drah, kde mohohu být uloženy demye-

linizované plaky. Toto podezření na centrální příčinu tinnitu bychom měli mít více u žen ve středním věku (Di Stadio et al., 2018) bez předchozího ušního onemocnění. V našem souboru se 72 % pacientů s RS v OTN ambulanci prezentovalo tinnitem (8 z 11). Tinnitus tedy může být právě u RS prominujícím otoneurologickým příznakem.

Vzácnější neurologická a endokrinní onemocnění prezentující se kochleární poruchou, resp. tinnitem, jako třeba Fabryho choroba, jsou často nepoznána až do chvíle, kdy se u nemocného projeví jiné než kochleární onemocnění. Proto je nezbytné se zaměřit na anamnézu, kde by nás měla upoutat kombinace závažných komorbidit (hypertrofická kardiomyopatie, nevysvětlitelná hypertrofie levé komory, selhání ledvin, předčasná cévní mozková příhoda). Osobně jsem se během otoneurologické praxe setkala pouze s jedním pacientem mužského pohlaví s Fabryho chorobou, kde ovšem diagnóza byla stanovena již na základě kardiálních obtíží.

## 8 Závěry

### 8.1 Kombinace EGb 761® a terapie měkkým laserem v léčbě chronického tinnitu

Pacienti trpící chronickým tinnitem často zkoušejí řadu terapeutických postupů, aby se zbavili stresu a obtěžování způsobenými jejich nemocí. Podle výsledků naší studie lze jako bezpečnou a vhodnou modalitu při léčbě chronického maskovatelného tinnitu doporučit kombinaci EGb 761® a terapii měkkým laserem.

Sousledným podáváním extraktu ginkgo biloba EGb 761® doplněným o fokální terapii měkkým laserem zaměřeným na vnitřní ucho jsme dosáhli zmírnění chronického tinnitu. **Hypotéza 1 potvrzena.**

## **8.2 Extrakt z ginkgo biloby EGb 761® versus pentoxifylin u chronického tinnitu: Randomizovaná, dvojitě zaslepená studie**

Souhrnně lze prokázat, že oba léky, EGb 761® a pentoxifylin, jsou podobně účinné při snižování nesnesitelnosti spojené se subchronickým nebo chronickým tinnitem. Ve skupině léčené přípravkem EGb 761® bylo zaznamenáno výraznější zlepšení u pacientů se zvýšeným sklonem k depresi a výraznější zlepšení symptomů úzkosti. Výskyt nežádoucích účinků byl ve skupině léčené přípravkem EGb 761® zřetelně nižší.

Obě farmaka zlepšila chronický tinnitus stejnou měrou. **Hypotéza 2 nepotvrzena.** Zjištěné výsledky přesto částečně podporují stanovenou hypotézu v působení na centrální, resp. afektivní složku tinnitu, která byla lépe zvládána s léčbou EGb 761®.

## **8.3 Použití hyperbarické oxygenoterapie a kortikoterapie u akutního akustického traumatu**

Na základě naší studie můžeme potvrdit pozitivní efekt včasné zahájené léčby kortikosteroidy a terapie HBO. Aplikace léčebného protokolu, dobré načasování podávání kortikosteroidů a zahájení HBO (nejpozději 7 dní po akustickém traumatu) může pomoci zlepšit sluch u pacienta s akutním akutraumatem. Bohužel jsme nezískali stejné důkazy o

účinnosti u současně vzniklého tinnitu, kde došlo ke zlepšení pouze u 50 % léčených.

V naší studii jsme neporovnávali identické skupiny pacientů (s HBO a bez HBO), protože terapie HBO je indikována pouze v případě, že selže farmakoterapeutický postup. Proto v souladu s Van der Veenem (Van der Veen et al., 2014) doporučujeme provedení dalších studií, aby bylo možné jednoznačně odpovědět na otázku účinnosti léčby HBO terapie při léčbě akutního akutraumatu.

Naše práce potvrdila, že pacienti léčení velmi časně po vzniku akustického traumatu a pacienti léčení kombinovanou léčbou s HBO mají lepší výsledek než pacienti léčení s časovým odstupem nebo bez užití HBO. **Hypotéza 3 potvrzena.**

#### **8.4 Prevalence Fabryho choroby u mužů s tinnitem a sensorineurální ztrátou sluchu**

Fabryho choroba je vzácná genetická metabolická porucha, u níž je důležitá včasná diagnóza a účinná enzymová substituční léčba. Jako časně příznaky FD jsou často popisovány tinnitus nebo sensorineurální ztráta sluchu. V prospektivní studii nebyla screeningovým testem alfa-galaktosidázy pomocí suché krevní kapky zjištěna suspektní hodnota nižší než 1,2  $\mu\text{mol/l/h}$  u žádného ze zařazených pacientů s tinnitem a/nebo ztrátou sluchu. Výskyt tinnitu a sensorineurální ztráty sluchu u mužů se jeví jako irelevantní vedoucí příznak pro screening FD. Zavedení screeningu FD pomocí odběru alfa-galaktosidázy do ORL praxe u pacientů s tinnitem či sensorineurální ztrátou sluchu není odůvodnělé. V zájmu

potvrzení údajů a získání hlubšího vhledu do problematiky, je však nutné provést studii na větší skupině pacientů.

Naše práce nepotvrdila, že muži s prokázanou kochleární poruchou (ztráta sluchu, tinnitus) mohou trpět Fabryho chorobou, která zapříčiňuje jejich obtíže. Hlavním důvodem tohoto neutrálního výsledku je velikost studie. **Hypotéza 4 nepotvrzena.**

## **8.5 Problematika roztroušené sklerózy v otoneurologické ambulanci, mezioborová spolupráce otoneurologa a neurologa**

Náhlá percepční ztráta sluchu, tinnitus a porucha rovnováhy mohou být prvními příznaky roztroušené sklerózy. Otoneurologičtí specialisté musí v diferenciaci diagnostice kochleovestibulárních onemocnění vždy zvažovat RS. Náhlá hluchota se může u probíhající RS opakovat. Včasná diagnóza pacienta s RS v ambulanci otoneurologa zvyšuje šance pacienta na zpomalení progresu onemocnění. Pokud jde o diagnostiku RS, je velmi důležitá mezioborová spolupráce otoneurologa s neurologem. Jejím cílem je zvýšit četnost odhalení časných stadií RS a CIS (klinicky izolovaného syndromu).

Naše práce potvrdila, že zevrubná diagnostika otoneurologických pacientů může vést k záchytu roztroušené sklerózy a k zavedení časně cílené léčby. **Hypotéza 5 potvrzena.**

## 9 Použitá literatura

Cima, RFF, Mazurek B, Haider H, Kikidis D, Lapira A, Noreña A, Hoare DJ. A Multidisciplinary European Guideline for Tinnitus: Diagnostics, Assessment, and Treatment. *Hno* 2019, 67, 10–42.

Di Stadio A, Dipietro L, Ralli M, Meneghello F, Minni A, Greco A, Stabile MR, Bernitsas E. Sudden hearing loss as an early detector of multiple sclerosis: a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22(14): 4611–4624.

Eggermont JJ. Tinnitus and neural plasticity (Tonndorf lecture at XIth International Tinnitus Seminar, Berlin, 2014). *Hear Res.* 2015 Jan;319:1-11.

Partheniadis-Stumpf M, Maurer J, Mann W. Softlasertherapie in Kombination mit Tebonin i.v. bei Tinnitus [Soft laser therapy in combination with tebonin i.v. in tinnitus]. *Laryngorhinootologie.* 1993 Jan;72(1):28-31.

Schaette R, McAlpine D. Tinnitus with a normal audiogram: physiological evidence for hidden hearing loss and computational model. *J Neurosci.* 2011;31(38):13452–13457

Schaette, R., Tinnitus in men, mice (as well as other rodents), and machines, *Hear Res.* 2014 May;311:63-71.

van der Veen EL, van Hulst RA, de Ru JA. Hyperbaric Oxygen Therapy in Acute Acoustic Trauma: A Rapid Systematic Review. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2014;151:42–45.

von Wedel H, Calero L, Walger M, Hoenen S, Rutwalt D.  
Soft-laser/Ginkgo therapy in chronic tinnitus. A placebo-  
controlled study. *Adv Otorhinolaryngol.* 1995;49:105-8.

## Seznam publikací doktoranda

### **Publikace s IF, které jsou podkladem disertační práce:**

Procházková K, Šejna I, Skutil J, Hahn A. Ginkgo biloba extract EGb 761® versus pentoxifylline in chronic tinnitus: a randomized, double-blind clinical trial. Int J Clin Pharm. 2018 Oct;40(5):1335-1341. doi: 10.1007/s11096-018-0654-4. Epub 2018 Jun

**IF 1,692**

Holy R, Hlozkova T, Prochazkova K, Kalfert D, Hybnerova F, Ebelova D, et al. Prevalence of Fabry disease in men with tinnitus and sensorineural hearing loss. J Appl Biomed. 2021;19(1):57-61. doi: 10.32725/jab.2021.003.

**IF 1,797**

Holy R, Zavazalova, S, Prochazkova K, Kalfert D, Younus T, Dosel P, Kovar D, Janouskova K, Oniscenko B, Fik Z, et al. The Use of Hyperbaric Oxygen Therapy and Corticosteroid Therapy in Acute Acoustic Trauma: 15 Years' Experience at the Czech Military Health Service. Int. J. Environ. Res. Public Health 2021;18:4460.

**IF 3,390**

### **Publikace bez IF, které jsou podkladem disertační práce:**

Pastorková N, Holý R, Procházková K, Mayerová K, Vašina L, Lacman J, Musilová Š, Astl J. Multiple Sclerosis in the Otoneurology Outpatient Clinic: interdisciplinary cooperati-

on between otoneurologist and neurologist. Otorinolaryng. a Foniat. 2021;70(3):161-166

**Publikace s IF, které nejsou podkladem disertační práce:**

Fík Z., Chovanec M, Zvěřina E., Kluh J, Profant O, Kraus J, Hrubá S, Čada Z, Procházková K, Plzák J, Betka J. Funkce lícního nervu po mikrochirurgické léčbě vestibulárního schwannomu. Cesk Slov Neurol N 2017;80/113(5): 545-551.

**IF 0,508**

**Publikace bez IF, které nejsou podkladem disertační práce**

Kachlík, D.; Čech, P.; Báča, V.; Kultánová, M.; Procházková, K. Histological and anatomical nomenclatures – history and presence. Anatomy, 2008, 2, Suppl. p. 79. ISSN 1307-8798.

Procházková K., Kachlík D., Otruba L., Polachová H., Hahn A. Komplexní pohled na bolest ucha – příčiny sekundární otalgie, Bolest, 2015;3:138-143

Procházková K. Návštěva světově významného pracoviště Gruppo Otologico v italském městě Piacenza, Otorinolaryng. a Foniat. 2017; 3:165-166

Procházková K. Týdenní stáž na košické Klinice ORL a chirurgie hlavy a krku Univerzity L. Pasteura. Otorinolaryng. a Foniat. 2017; 3:168

Procházková K, Zajíček R, Kendra M, Profant O, Trnková K, Kolarova D, Bradac O, Chovanec M. Specifika tracheostomie u pacientů s popáleninami v oblasti krku. Otorinolaryng a Foniat. 2019; 4: 204-210

### **Kapitola v monografii**

Procházková K., Šejna I., Schalek P., Rosina J., Hahn A. A combination of EGb 761 and soft laser therapy in chronic tinnitus. Update On Hearing Loss Fayez Bahmad Jr., IntechOpen, 2015 DOI: 10.5772/61740