



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Мирољуб Ц. Трифуновић

**АУДИОЛОШКИ ЕТИОЛОШКО ФАКТОРИ
ХРОНИЧНОГ СУБЈЕКТИВНОГ ТИНИТУСА**

Докторска дисертација

Крагујевац 2022



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCE

Miroljub C. Trifunovic

**AUDIOLOGICAL ETIOLOGICAL FACTORS FOR
CHRONIC SUBJECTIVE TINNITUS**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2022

8.6 ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<i>I. Аутор</i>
Име и презиме: Мирољуб Трифуновић
Датум и место рођења: 28. 9. 1973. Косовска Митровица
Садашње запослење: лекар специјалиста оториноларинголог
<i>II. Докторска дисертација</i>
Наслов: Етиолошко-аудиолошки фактори хроничног субјективног тинитуса
Број страница: 98
Број слика: 8, 7 графикона, 20 табела
Број библиографских података: 261
Установа и место где је рад израђен: ОБ „Студеница” Краљево
Научна област (УДК): Неуронауке
Ментор: Доц. Јасмина Стојановић
<i>III. Оцена и одбрана</i>
Датум пријаве теме: 20.11.2017. године
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: IV-03-449/10 од 06.06.2018. године
Комисија за оцену подобности теме и кандидата: - проф. др Ненад Балетић , ванредни професор Медицинског факултета Војно Медицинске Академије у Београду, ужа научна област Оториноларингологија, председник. - проф. др Владимир Јаковљевић , редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Физиологија, члан. - проф. др Бранислав Белић , ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Оториноларингологија, члан.
Комисија за оцену докторске дисертације: - - проф. др Ненад Балетић , ванредни професор Медицинског факултета Војно Медицинске Академије у Београду, ужа научна област Оториноларингологија, председник. - проф. др Владимир Јаковљевић , редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Физиологија, члан. - проф. др Бранислав Белић , ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Оториноларингологија, члан.
Комисија за одбрану докторске дисертације: - проф. др Владимир Јаковљевић , редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Физиологија, председник.

- **проф. др Ненад Балетић**, ванредни професор Медицинског факултета Војно Медицинске Академије у Београду, ужа научна област Оториноларингологија, члан.

- **проф. др Драгана Ристић Игњатовић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научна облааст Психијатрија, члан.

Датум одбране дисертације:

Захвалница

Првенствено желим да захвалим својој породици и менторима доц. др Јасмини Стојановић и проф. др Љубици Живић на пруженој помоћи и стрпљењу.

Захвалност дугујем проф.др Драгани Ристић-Игњатовић и колегама из ОБ „Студеница“ које су ми пружиле несебичну помоћ приликом истраживања, пре свега др Милораду Срећковићу, специјалисти офталмологу, и Светлани Сретовић-Симовић, дефектологу-сурдоаудиологу

САЖЕТАК

Увод: Епидемиолошке студије говоре да око 10%–16% одрасле популације пати од хроничног зујања у ушима. Патња коју изазива овај осећај највише подсећа на хронични неуропатски бол. Још увек се не зна све о етиологији и механизму настанка ове болести. Може утицати на целокупан живот појединца, спречава интелектуални рад и нарушава квалитет живота. У неким случајевима тинитус може изазвати самоубиство. Не постоји ефикасан лек за лечење ове тегобе.

Циљ: Испитати могуће аудиолошко-етиолошке факторе ризика за настанак тинитуса и њихову везу са оштећењем слуха.

Материјал и методе: Студија је замишљена као кохортна корелациона, проспективна аналитичка студија. У првом делу студије пацијентима укљученим у истраживање одређен је аудиолошки профил; он је поређен са аудиолошким профилом особа из контролне групе; мерене су јачина доживљеног тинитуса и дужина његовог трајања; тражен је однос између тих параметара. Испитивана група имала је 61 пацијента мушког и 56 пацијената женског пола, укупно 117 пацијената ($M = 60$, $SD = 13$), док су у контролну групу укључена 42 пацијента мушког и 46 пацијената женског пола, укупно 88 пацијената ($M = 59$, $SD = 13,9$). У другом делу студије, пацијентима са тинитусом одређена је учесталост кардиоваскуларног коморбидитета – хипертензије, аритмије и дијабетеса. Мерен је ниво укупног холестерола и триглицерида и установљен степен ангиопатије на очном дну. Параметри су поређени са онима у контролној групи. У самој испитиваној групи поредили смо оне са коморбидитетом и без њега у погледу аудиограма и јачине звука коју пацијент доживљава. Укључено је 80 пацијената са тинитусом – 41 пацијент мушког и 39 женског пола ($M = 61$, $SD = 39$; у контролној групи $M = 59,5$, $SD = 13,9$). Трећи део студије се састојао из тражења доминантног афективног темперамента код пацијената са хроничним субјективним тинитусом у зависности од пола, оштећења слуха и година старости. Укључена су била 92 испитаника са тинитусом, старости $M = 59,6$, $SD = 13,11$, од тога 44 мушког и 48 женског пола и 71 испитаник без тинитуса, старости $M = 59,31$, $SD = 14,2$, од тога 39 мушког и 42 женског пола.

Инструменти истраживања: Упитник о здравственом стању пацијента и социодемографским карактеристикама, оториноларинголошки преглед, аудиолошко-вестибулошко испитивање, упитник о кардиоваскуларном коморбидитету, офтамолошко испитивање очног дна, коришћен је Keith-Wagener-Barker (KWB) систем класификације, TEMS-A скала темперамента

Резултати: Аудиограм има стрми нисходни ток код особа са тинитусом – разлика између прагова слуха суседних фреквенцији је високо статистички значајна ($p < 0,00$). Испитивана група има статистички виши праг слуха на свим мереним фреквенцијама од контролне групе, ако из испитиване групе искључимо особе без губитка слуха ($p < 0,05$). Јачина тинитуса мереног ВАС-ом на левом уву је 5,24 а на десном 4,83. Она је статистички значајна у корист левог ува у групи са оштећењем слуха ($p = 0,00$) а већа је на десном уву у односу на лево у групи без оштећења слуха ($p = 0,24$). Тинитус се пре јавља на левом уву код особа са оштећењем слуха ($p = 0,19$), док се код особа без оштећења слуха пре јавља на десном уву ($p = 0,36$). Коефицијент корелације добијен поређењем просечног оштећења слуха код особа са тинитусом које имају оштећење слуха и јачине тинитуса је 0,46 за десно и 0,32 за лево уво а поређењем дужине тинитуса и просечног губитка слуха код особа са тинитусом износи 0,28 за лево и 0,25 за десно

уво. Учесталост коморбидитета у испитиваној групи је 57%. Хипертензију је имао 51% испитаника ($p = 0,93$ у односу на контролну групу), дијабет 16% ($p = 1,00$ у односу на контролну групу) и аритмију је имало 19% ($p = 0,77$ у односу на контролну групу). У испитиваној групи разлика у просечном прагу слуха између особа са коморбидитетом и без њега за лево уво је $p = 0,03$, а за десно уво $p = 0,00$. Средња вредност укупног холестерола у испитиваној групи износи 6,02 и статистички је значајна у односу на нормалне вредности ($p = 0,02$) али се не разликује од оне у контролној групи. Степен корелације добијен поређењем степена ангиопатије и губитка слуха на мереним фреквенцијама у контролној групи је висок на свим фреквенцијама за оба ува ($p < 0,05$) а у испитиваној групи је низак за лево, док за десно практично не постоји и вредности су око нуле. Вредности су значајно више у испитиваној групи код особа без коморбидитета ($p < 0,05$). Скорови темпермената не показују разлику у односу на контролну групу без обзира на то о ком полу је реч. Доминантни темпераменти у испитиваној групи су анксиозни са когнитивном компонентом просечног скорa 2,03 и хипертимични са просечним скором 2,12. Код мушког пола доминира хипертимични и његов скор је значајно већи од онога у контролној групи ($p = 0,005$), а код женског је доминантан анксиозни значајно виши од оног контролне групе ($p = 0,02$). У групи без оштећења слуха доминира Нуртимиc (код мушкараца 3,16, а код женског пола 1,85); код мушкараца вредности хипертимичног темперамента благо падају са порастом слуха замењујући га анксиозним, који је код оба пола практично око нуле у групи без оштећења слуха а доминира код жена у свим групама са оштећењем слуха (око 3) и код мушкараца са већим оштећењем слуха. У групи млађој од 45 година доминира Нурег (код мушкараца 3,13 а код жена 1,43). Скор за АнхС у групи испод 45 година износи код мушкараца 1,55 а код жена 2,32. Присуство овог темперамента расте са годинама код оба пола.

Закључак: Фактори средине и ендогени чиниоци који доводе до оштећења слуха играју битну улогу у механизму настанка тинитуса. У разумевању овог обољења, поред оштећења слуха и кардиоваскуларног коморбидитета, треба укључити и психолошки профил, тј. афективни темперамент који је код ових особа хипертимични и анксиозни са когнитивном компонентом.

Кључне речи: Аудиограм, оштећење слуха, визуелно аналогна скала, кардиоваскуларни коморбидитет, ангиопатија очног дна, холестерол, триглицериди, темперамент, ТМЕПС-А скала

ABSTRACT

Introduction: According to epidemiological studies, about 10-16% of adult population suffer from chronic ringing or buzzing in ears. The suffering caused by this feeling is most similar to chronic neuropathic pain. The etiology and mechanism for generation of this disease are still not completely known. It can affect the entire life of an individual, prevent their intellectual work and disturb their quality of life. In some cases, tinnitus can cause suicide. There is no efficient drug to cure this health problem.

Aim: To examine possible audiological-etiological factors for generation of tinnitus and their relationships with hearing impairment.

Material and Methods: The study was designed as a cohort correlational prospective analytical study. In the first part of the study, the audiological profile of patients involved in the research was determined; it was compared with the audiological profile of persons from the control group; the intensity of experienced tinnitus and the length of its duration were measured; the relationship between these parameters was searched for. The examined group had 61 male patients and 56 female patients, i.e. the total of 117 patients (M = 60, SD = 13), whereas the control group had 42 male patients and 46 female patients, i.e. the total of 88 patients (M = 59, SD = 13.9). In the second part of the study, the frequency of cardiovascular comorbidities – hypertension, arrhythmia and diabetes were determined for tinnitus patients. The level of total cholesterol and triglycerides was measured and the degree of angiopathy in the eye fundus was established. The parameters were compared with those in the control group. In the examined group itself, those with comorbidities and those without them were compared with respect to the audiogram and the intensity of sound experienced by the patient. There were 80 tinnitus patients – 41 males and 39 females (M = 61, SD = 39; in the control group M = 59.5, SD = 13.9). The third part of the study consisted of searching for the dominant affective temperament in patients with chronic subjective tinnitus depending on their sex, hearing impairment and age. There were 92 tinnitus patients, aged M = 59.6, SD = 13.11, out of whom 44 males and 48 females, and 71 patients without tinnitus, aged M = 59.31, SD = 14.2, out of whom 39 males and 42 females.

Research instruments: Health conditions and sociodemographic questionnaire, *otorhinolaryngological examination*, audiological and vestibular testing, questionnaire on cardiovascular comorbidities, ophthalmological examination of the fundus, Keith-Wagener-Barker (KWB) classification system, TEMPS-A temperament scale

Results: The audiogram has a steeply sloping trend in persons with tinnitus – the difference between hearing thresholds for neighbouring frequencies is highly statistically significant ($p < 0.00$). The examined group has a statistically higher hearing threshold at all measured frequencies than the control group, if the persons without hearing loss ($p < 0.05$) are excluded from the examined group. The intensity of tinnitus measured by means of the visual-analogue scale (VAS) in the left ear is 5.24, and in the right one 4.83. It is statistically more significant in the left ear in the group with hearing impairment ($p = 0.00$), and it is higher in the right ear if compared to the left one in the group without hearing impairment ($p = 0.24$). Tinnitus more often occurs in the left ear in persons with hearing impairment ($p = 0.19$), while occurring more often in the right ear in persons without hearing impairment ($p = 0.36$). The correlation coefficient obtained by comparing the average hearing impairment in persons with tinnitus who had hearing impairment and the intensity of tinnitus is 0.46 for the right ear and 0.32 for the left one, and the coefficient obtained by comparing the length of duration of tinnitus and the average

hearing loss in persons with tinnitus is 0.28 for the left ear and 0.25 for the right one. The frequency of comorbidities in the examined group is 57%. Hypertension was found in 51% of patients ($p=0.93$ relative to the control group), diabetes in 16% ($p=1.00$ relative to the control group) and arrhythmia in 19% ($p=0.77$ relative to the control group). In the examined group, the difference in the average hearing threshold between the persons with comorbidities and those without them is ($p=0.03$) for the left ear and ($p=0.00$) for the right ear. The mean value of the total cholesterol in the examined group is 6.02 and it is statistically significant relative to the normal values ($p=0.02$), but it does not differ from the one in the control group. The degree of correlation obtained by comparing the degree of angiopathy and hearing loss at the measured frequencies in the control group is high at all frequencies for both ears ($p<0.05$), and in the examined group it is lower for the left ear, while for the right one it practically does not exist and its values are around zero. The values are considerably higher in the examined group in persons without comorbidities ($p<0.05$). The temperament scores do not show any difference relative to the control group, regardless of gender. The dominant temperaments in the examined group are anxious-cognitive (AnxC) with the mean score of 2.03 and hyperthymic (Hyper) with the mean score of 2.12. The hyperthymic temperament is dominant in males and its score is considerably higher than in the control group ($p=0.005$), and in females the dominant anxious temperament is considerably higher than in the control group ($p=0.02$). In the group without hearing impairment, the dominant temperament is hyperthymic (in males 3.16, and in females 1.85); in males, the values of hyperthymic temperament mildly decrease with the increase in hearing and it is replaced with the anxious one, which is, in both genders, practically around zero in the group without hearing impairment, and it is dominant in females in all groups with hearing impairment (about 3) and in males with more severe hearing impairment. In the group aged less than 45, the dominant temperament is Hyper (3.13 in males, and 1.43 in females). The score for AnxC in the group below 45 is 1.55 in males and 2.32 in females. The presence of this temperament increases with age in both genders.

Conclusion: The environmental factors and endogenic factors which lead to hearing impairment play an important role in the mechanism for generation of tinnitus. In order to understand this disease, in addition to hearing impairment and cardiovascular comorbidities, the psychological profile, i.e. affective temperament, which is hyperthymic and anxious-cognitive in these persons, should also be included.

Key words: Audiogram, hearing impairment, visual-analogue scale, cardiovascular comorbidity, angiopathy of eye fundus, cholesterol, triglycerides, temperament, TEMPS-A scale

Садржај

САЖЕТАК	1
<hr/>	
УВОД:	1
ЦИЉ:	1
МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ:	1
РЕЗУЛТАТИ	1
ЗАКЉУЧАК:	2
КЉУЧНЕ РЕЧИ:	2
ABSTRACT	3
<hr/>	
INTRODUCTION:	3
AIM:	3
MATERIAL AND METHODS:	3
RESULTS	3
CONCLUSION:	4
KEY WORDS:	4
УВОД	8
<hr/>	
ПОЗАДИНА	2
ЗНАЧАЈ	2
ПРОБЛЕМАТИКА	2
КАРАКТЕРИСТИКЕ ТИНИТУСА	2
ОБЈЕКТИВАН И СУБЈЕКТИВНИ ТИНИТУС	2
ЕТИОЛОШКИ ФАКТОРИ	3
ГУБИТАК СЛУХА	3
ТЕМПОРОМАНДИБУЛАРНА ДИСПЛАЗИЈА И ВРАТНА КИЧМА	4
ХИПЕРТЕНЗИЈА	4
ДИСЛИПИДЕМИЈА	4
ЛЕКОВИ И ХИПОВИТАМИНОЗЕ	4
ПСИХИЈАТРИЈСКИ КОМОРБИДИТЕТ	4
УЛОГА НЕУРО-ИМУНОЛОШКО-ЕНДОКРИНОГ СИСТЕМА	5
СИМПТОМИ ВЕЗАНИ ЗА ТИНИТУС	5
ХИПЕРАКУЗА	5
ФОНОФОБИЈА	5
МИЗОФОНИЈА	5
ЕКСПЛОЗИЈА ГЛАВЕ	5
ТЕМПЕРАМЕНТ	6
ПАТОФИЗИОЛОГИЈА	8
НЕУРОФУНКЦИОНАЛНА ИСТРАЖИВАЊА	9
АНИМАЛНИ МОДЕЛИ	11

ТРЕНУТНО РАЗУМЕВАЊЕ НЕУРФИЗИОЛОШКИХ МЕХАНИЗАМА И НЕУРОАНАТОМСКЕ СТРУКТУРЕ	11
НЕУРОФИЗИОЛОШКИ МОДЕЛИ ТИНИТУСА	13
МРЕЖНИ МОДЕЛИ ТИНИТУСА	15
ТЕОРИЈСКИ МОДЕЛИ ТИНИТУСА	16
ПРОЦЕНА ТИНИТУСА	19
– TINNITUS HANDICAP QUESTIONNAIRE (THI)	19
– TINNITUS QUESTIONNAIRE – TQ	19
– THE TINNITUS SEVERITY QUESTIONNAIRE (TSQ)	19
– TINNITUS FUNCTIONAL INDEX (TFI)	19
ЛЕЧЕЊЕ СУБЈЕКТИВНОГ ХРОНИЧНОГ ТИНИТУСА	19
ЛЕЧЕЊЕ ХРОНИЧНОГ СУБЈЕКТИВНОГ ИДИОПАТСКОГ ТИНИТУСА	20
<u>ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ</u>	25
А. ХИПОТЕЗЕ	26
ЦИЉЕВИ	26
<u>МЕТОДОЛОГИЈА ИСТРАЖИВАЊА</u>	27
А. ВРСТА СТУДИЈЕ	28
ЕТИЧКИ АСПЕКТИ	28
Б. ПОПУЛАЦИЈА КОЈА СЕ ИСТРАЖУЈЕ И УЗОРКОВАЊЕ	28
СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА	29
Г. ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СЕ МЕРЕ У СТУДИЈИ	29
НЕЗАВИСНЕ ВАРИЈАБЛЕ	29
ЗАВИСНЕ ВАРИЈАБЛЕ	30
ЗБУЊУЈУЋА ВАРИЈАБЛА	30
ИНСТРУМЕНТИ ИСТРАЖИВАЊА	30
– УПИТНИК О ЗДРАВСТВЕНОМ СТАЊУ ПАЦИЈЕНТА И СОЦИОДЕМОГРАФСКИМ КАРАКТЕРИСТИКАМА.	30
ОТОРИНОЛАРИНГОЛОШКИ ПРЕГЛЕД.	30
АУДИОЛОШКО-ВЕСТИБУЛОШКО ИСПИТИВАЊЕ.	30
УПИТНИК О КАРДИОВАСКУЛАРНОМ КОМОРБИДИТЕТУ	30
ОФТАМОЛОШКО ИСПИТИВАЊЕ ОЧНОГ ДНА И ОДРЕЂИВАЊЕ СТЕПЕНА АТЕРОСКЛЕРОЗЕ ОЧНОГ ДНА	30
СКАЛА ТЕМПЕРАМЕНТА (TEMPS-A)	30
Ђ. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА	32
<u>РЕЗУЛТАТИ</u>	34
<u>ДИСКУСИЈА</u>	64
АУДИОЛОШКИ ДЕО	65
КАРДИОВАСКУЛАРНИ КОМОРБИДИТЕТ	67

ТЕМПЕРАМЕНТ	70
ПОЛ	71
ТЕМПЕРАМЕНТ – ОШТЕЋЕЊЕ СЛУХА	72
ТЕМПЕРАМЕНТ – СТАРОСТ	73

ЗАКЉУЧЦИ **74**

АУДИОЛОШКИ ДЕО	75
КАРДИОВАСКУЛАРНИ КОМОРБИДИТЕТ	75
ТЕМПЕРАМЕНТ	75

ЛИТЕРАТУРА **77**

184	<u>FOLMER RL, THEODOROFF SM, MARTIN WH, SHI Y. EXPERIMENTAL, CONTROVERSIAL, AND FUTURISTIC TREATMENTS FOR CHRONIC TINNITUS. J AM ACAD AUDIOL. 2014 JAN;25(1):106-25.</u>	88
------------	---	-----------

УВОД

Позадина

Тинитус (од латинске речи „tinnire” – звонити) представља зујање у ушима без присуства спољашњег звучног подражаја. Епидемиолошке студије говоре да око 10%–16% одрасле популације пати од хроничног зујања у ушима (1). Свака трећа старија одрасла особа има или је имала хронично зујање у ушима (2).

Значај

Многи облици тинитуса имају два главна својства. Један је звук који особа чује, а други је општи утицај који болест има на особу. Тешки сензоронеурални тинитус је фантомски осећај звука који је често праћен ефектом који је најбоље описан као „патња”. На много начина слична је хроничном неуропатском болу (3–4). Амплитуда (или јачина) перципираног звука и степен патње нису увек директно повезани. Патологија емоционалних компоненти која често прати тинитус није широко схваћена и то доприноси недостатку озбиљности са којом лекари и друго здравствено особље често приступају тинитусу. Тинитус нема видљивих знакова болести и није опасан по живот, мада може утицати на квалитет живота и може проузроковати патњу која је слична болу. Француски хирург Рене Лериш (René Leriche, 1879–1955) приметио је: „Једина подношљива бол је туђа бол.” То би се односило и на тинитус. Може утицати на целокупан живот појединца, спречавати његов интелектуални рад и нарушавати квалитет живота. У неким случајевима тинитус може изазвати самоубиство (5).

Проблематика

Патологија тинитуса је слабо позната, али чињеница да се болест може јавити код људи са одрезаним слушним нервом показује да тинитус може бити узрокован абнормалном неуролошком активношћу која се ствара у мозгу без реакције уха. Фантомска сензација у тинитусу и ефекти на особу (патња, невоље итд.) су слични онима код хроничног неуропатског бола (3–4), с тим што се симптоми односе на други део тела тј. друге анатомске локације и патологије.

Недостатак физички видљивих знакова код поремећаја попут тинитуса и хроничног неуропатског бола и непостојање објективних тестова који би могли проценити снагу симптома или утврдити да ли особа заиста има такве симптоме представљају проблем у приступу овим пацијентима. Чињеница да хронични неуропатски бол или зујање у ушима нису опасни по живот, доприноси недостатку саосећања родбине и пријатеља и смањује забринутост лекара и других здравствених радника. С тим у вези доступан је само субјективни опис пацијента, који даје мало информација о тежини, месту и врсти патологије. Тешко зујање у ушима често је праћено хиперакусом и афективним поремећајима попут фонофобије и депресије. И хронични неуропатски бол и зујање укључују јаке емоционалне компоненте праћене афективним поремећајима „расположења”, попут депресије, али није познато да ли ће успешно лечење депресије утицати на тинитус (6).

Карактеристике тинитуса

Више од половине људи који имају тинитус осећају да звук долази из ува; други осећају да долази из главе. Неколико људи опажа звук који као да долази изван главе. Отприлике 60% има тинитус обострано, док остатак има једностранни тинитус (7).

Објективан и субјективни тинитус

Постоје две главне врсте тинитуса: објективни и субјективни тинитус. Објективни тинитус је стање у којем звукови настају у телу и преносе се до уха. Објективни тинитус

је редак. Субјективни тинитус, попут акустичних халуцинација, јесте фантомска појава. Објективни тинитус представља перцепцију акустичне вибрационе активности која се ствара унутар тела. Може имати своје порекло у васкуларним, мишићним, скелетним или респираторним структурама (8). Ови „звукови тела” (соматозвукови) имају интерни акустични извор (9). Најчешћи соматозвук је *пулсативни* тинитус који се синхронизује са откуцајима срца (10). Соматозни такође могу бити *нонпулсативни*, као што је спонтана контракција мишића средњег ува или Еустахијевог тубе (8–9). Пулсативни тинитус може бити артеријски (стенозе, анеуризме и анатомске малформације), венски (интракранијална хипертензија и анатомске абнормалности), артериовенски (артериовенске фистуле директне, тумори богати крвним судовима, капиларна хиперемиа) и други (дехисценција полукружног канала, други) (11).

Далеко највише пацијената има субјективни тинитус који није повезан са препознатљивим извором звука и треба га разликовати од слушних халуцинација.

Субјективни тинитус и халуцинације су фантомски звуци, перцепције звукова без присуства спољне буке и треба их разликовати. Код тинитуса се чују бесмислени звуци. Халуцинације се састоје од смисленог звука попут музике или говора и јављају се у шизофренији.

Субјективни тинитус нема спољашњег извора, зујање је често, али веома хетерогено стање чије перцепцијске карактеристике и утицаји могу варирати од особе до особе (12). Појединци са субјективним тинитусом немају видљиве знакове болести, а болест има неколико физичких корелата који се могу открити.

Поред бројних истраживања патофизиолошких механизма, још увек се не зна тачан узрок настанка тинитуса. Постоје бројне претпоставке и теорије.

Етиолошки фактори

Према досадашњим сазнањима, губитак слуха, изложеност буци, старост, пол, коморбидитет и стрес помињу се као могући етиолошки фактори. За болести као што су отосклероза, Менијерова болест, шваном вестибуларног живца, зна се да су увек праћене зујањем у ушима. Буком изазван тинитус је најчешћи и он је увек у корелацији са тежином сензоринеуралног оштећења слуха. Може да се појача поновним излагањем импулсивној буци као што је пуцањ (12–17).

Губитак слуха

Готово сви људи са тинитусом имају неки облик губитка слуха који се наводи као етиолошки фактор (18–19), али неки људи имају губитак слуха а немају тинитус. Испитивањем на 123 пацијента са тинитусом установљено је да 81% пацијената има кохлеарно оштећење слуха, ретрокохлеарно 2,44%, оштећење слуха које потиче из средњег ува 4,88% а код 11,88% тинитус је био непознате етиологије (20). У истој студији пацијенти са кохлеарним оштећењем тј. пацијенти који су хронично били изложени буци и пацијенти са пресбијакузом имали су тинитус који је био, углавном стабилан, ређе интермитентан док је код пацијената са Менијеровом болешћу углавном био флукуентан. Учесталост губитка слуха и проблематичан губитак слуха монотонски се повећавају с годинама. Пресбијакуза, старачка наглувост, која настаје постепено, често је праћена тинитусом.

Учесталост дуготрајних тинитуса који трају више од 12 месеци такође се повећава са годинама, а плато је између 65 и 75 година, након чега се учесталост лагано смањује (21–22).

Сматра се да стрма аудиометријска ивица између подручја нормалног и оштећеног слуха може бити довољна да поремети нормалан образац неуронске синхронизације у тонотопички

организованим регионима централног слушног система. Према тим истраживањима, заправо, аудиограм са стрмим нисходним током је карактеристичан за особе са хроничним тинитусом (23).

Резултати студија су показали превласт зујања левог ува у односу на десно, без обзира на статус слуха. Пацијенти су такође прво пријављивали чешће тинитус на левом уву у односу на десно (24).

Око 10% особа са тинитусом нема губитак слуха (25). Студија која је пратила особе са тинитусом без губитка слуха у просеку три године утврдила је да се код 45% развије губитак слуха на неким фреквенцијама (26). Поставља се питање како све особе са тинитусом не развију губитак слуха?

Само 50% пацијената са губитком слуха развију тинитус укључујући и оне са тешким губитком слуха (27–28).

Темпоромандибуларна дисплазија и вратна кичма

Тинитус се често јавља заједно са проблемима темпоромандибуларног зглоба, вратном кичмом или мишићима лица (29).

Хипертензија

Болести попут хипертензије утичу на преваленцију тинитуса и може се претпоставити да хипертензија повећава ризик од тинитуса, као и да тинитус подстиче развој хипертензије (30).

Дислипидемија

Везу између тинитуса и дислипидемије први је приметио Спенсер (Spencer), који је идентификовао 1400 пацијената и са ненормалним серумским липидима и са симптомима поремећаја унутрашњег уха. Изјавио је да многи пацијенти који посећују оториноларингологе због тинитуса потичу из велике популацијске групе оних који су склони гојазности, дијабетесу који доспева у зрелости, атеросклерози и коронарној болести артерија; и ови пацијенти деле заједнички проблем дислипидемије (31). Нека истраживања говоре у прилог претпоставци да је дислипидемија узрочник зујања у ушима, нарочито зујања у вези са сензорно-неуронским губитком слуха (32).

Лекови и хиповитаминозе

Тинитус може изазвати велики број лекова а најпознатији од њих су салицилати и аминокликозиди, диуретици, кинин, индометацид, ређе карбамазепин, тетрациклични антидепресиви, бета-адренергички блокатори. Тинитус изазван фармаколошким агенсима је реверзибилан после престанка давања лека. Није потпуно познат механизам настанка тинитуса изазваног фармаколошким агенсима (33). Код пацијената са тинитусом често је присутан дефицит витмина Б12 (34).

Психијатријски коморбидитет

Психијатријски поремећаји, попут анксиозности и депресије, често су присутни код пацијената са хроничним тинитусом (35–36). Код ових пацијената повећани су морбидност и ризик од самоубиства (5). Пацијенти са хроничним тинитусом имали су значајно веће присуство анксиозности и депресије (37). Тинитус је надаље повезан са поремећајима спавања, укључујући несаницу, и може узроковати потешкоће у покретању и одржавању сна и довести до лошег квалитета сна (38). Ови пацијенти често пате од већих невоља и потешкоћа са концентрацијом, раздражљивошћу и губитком

контроле (39). Доказано је да тинитус може проивести ненормалну активацију лимбичких и симпатичких компонената аутономног нервног система (40). Процена је да је око 26,7% болесника са тинитусом имало бар једну психијатријску дијагнозу (41). Марћано (Marciano) и други су открили да 77% пацијената са тинитусом испуњава критеријуме за психијатријски поремећај (42). Обојели од тинитуса пријављују значајно мање средњих сати сна током ноћи и постоји значајна веза између симптома тинитуса и пропуштених радних дана. Они са тинитусом пропуштају отприлике 1,8 пута више посла у поређењу са онима који немају тинитуса. Ова студија је показала да постоји значајно већа преваленца депресије (25,6% у односу на 9,1%) и анксиозности (26,1% у односу на 9,2%) међу испитаницима из анкете који су пријавили зујање у ушима током последњих 12 месеци (43).

Улога неуро-имунолошко-ендокриног система

Постоје докази да је стрес укључен у стварање тинитуса који указује на улогу симпатичког нервног система. Улози имунолошког система у појави тинитусу посвећено је мало пажње, али студије о стресу као узрочнику хроничног неуропатског бола показују да он такође може имати улогу у настанку зујања (44–46).

Симптоми везани за тинитус

Хиперакуза

Хиперакуза је симптом често удружен са тинитусом. Хиперакуза представља смањену толеранцију на звук (47), али не и повећану осетљивост, како се често тај термин дефинише. Хиперакуза је често већи проблем и може изазвати већу патњу од тинитуса (48–49). О патологији хиперакузе мало се зна. Патологија можда није у слушном систему, већ у неуронским круговима који постављају ниво толеранције сензорних сигнала.

Фонофобија

Фонофобија је редак симптом који се може јавити заједно са зујањем у ушима. Укључује страх од неких врста звукова.

Мизофонија

Мизофонија је снажна нежељена реакција на врло специфичне звукове, често звукове који су повезани са једењем (50–51). Израз мизофонија увели су М. Јастребов и П. Јастребов и сарадници. Они су утврдили да мизофонија може бити посебан случај фонофобије у којој је страх доминантна емоција. Пошто је мизофонија изазвана врло специфичним звуцима, чини се да је патологија у централном делу слушног нервног система укључена у стварање симптома овог ретког поремећаја. Снажне (аутономне) компоненте симптома сугеришу уплетање лимбичког система или можда структуре инсуларног режња. Није сигурно да ли је мизофонија део тинитус породице или потпуно одвојена болест (52).

Експлозија главе

Експлозија главе мало је познат симптом који се карактерише осећањем изненадног, јаког звука, који се често јавља током спавања и буђења особе. Патологија синдрома експлодирајуће главе није позната (53).

Темперамент

Поред наведених узрока ми сматрамо и да афективни темперамент може да игра битну улогу у настанку тинитуса. У литератури до сада нема много истраживања не ову тему (54).

Темперамент представља црту личности, тенденцију особе ка одређеном изражавању емоција тј. карактеристичан начин емоционалног реаговања неке особе. Темперамент представља конституцију особе која се огледа у њеној емоционалној и моторичкој реакцији, пажњи и саморегулацији, а помаже у сналажењу у окружењу. Са тачке гледишта савремене психологије, темперамент је дат човеку од рођења за цео живот. То видимо и посматрајући новорођенчад која само умеју да сисају, плачу и спавају и то раде на различите начине. Једно сиса усредсређено, концентрисано, добро спава, ако плаче има озбиљан повод, пристаје да остане само. Друго је весело, комуникативно, не воли усамљеност, лако га је забавити. Треће плаче због ситнице, мало спава, не подноси правила, сиса халапљиво. Четврто, стално кењка, недостаје му нешто, лако плаче, лако га избаци из колосека нека промена (светло, звук, промена температуре). Различито функционисање нервног система, се нуди као једно одобрљашњења, које може да створи разлике између појединих типова темперамента. Неки аутори виде темперамент као биолошку тј. наследну основу на којој је заснована личност, која је одговорна за најраније индивидуалне разлике у личности. Други аутори пак тврде да темперамент представља видљиво испољавање развоја личности. По њима темперамент је језгро око којег се развијају особине личности (55–56). Заговорници теорија учења се не слажу са идејом да је темперамент непроменљива инстанца. Они тврде како се, одређеним тренингом, може изменити функционисање чак и аутономних функција организма. За разлику од темперамента, карактер се стиче током живота, утицајем средине и интеракцијом особе са средином тј. последица је васпитања, искуства, свесних напора човека.

Постоје многе тешкоће у дефинисању и мерењу темперамента, али је користан многим истраживачима у проучавању утицаја на понашање и стварању различитих стилова превладавања. Интензитет емоционалних реакција, праг толеранције, ритмичност, адаптабилност, приступ новим стварима, активност, расположење и пажња су особине темперамента које срећемо у литератури (57–58).

Историјски, најстарија теорија темперамента потиче још од древних Кинеза који су први систематично описали разлике између људи (око 460–370 год. пре нове ере) и од Хипократа (490–430 г. п. н. е.). Хипократ сматра да темперамент одређују телесни сокови присутни у организму. По њему типови личности се разликују по томе колико сока носе у себи, као и према концентрацији „животног сока” у организму. Он је утврдио да постоје 4 типа темперамента: сангвиничан, флегматичан, колеричан и меланхоличан у зависности од тога који од четири телесна сока преовлађује у организму (58). Крв, црна жуч, жута жуч и флегма (грчка реч, што значи слуз, хладнокрвност) су животни сокови који се мешају и одговорни су за испољавање црта личности. Саму реч темперамент је у науку увео Клаудије Гален (131–200. г. н. е.) који је проучавајући радове Хипократа и Емпедокла ударио темељ даљим истраживањима. Радови Хипократа, Емпедокла и Галена представљају основ хуморалне теорије темперамента.

Сангвинична особа је ведра, оптимистична, лако мења расположење, одликују је брзе и краткотрајне емоционалне реакције, лако мења расположење. Колерик је импулсиван, напрасит, тешко контролише афекте и испољава снажне емоције, док флегматична особа је мирна, сталожена, испољавање емоција је слабо, реагује ретко, без наглих емоционалних промена и реакција. Код меланхоличног темперамента присутне су ретке али изузетно интензивне емотивне реакције, које дуго трају, пре свега, доминира

забринутост и туга. Хипократова подела је била основ за даљи развој типологије личности јер је учила основне темпераменте којима се може предвидети емоционална реакција појединца. Од саме поделе се одустало у 17. веку јер недовољно објашњава све варијације људског реаговања. Међутим, данашња психологија је препознала значај Хипократове типологије темперамента и даље развила, уобличила и потврдила њену важност. Други њен значај је што је уочено постојање течности у организму, њихов утицај на организам и психу тј. сматра се и почетком ендокринологије. Данас је доказано да хормони у човековом организму могу утицати на његово психолошка стање, понашање и реакцију али модерна психологија заговара и утицај емоција на ендокрини систем. Током 20. века јављају се нова сазнања о темпераменту и развој нових теорија. Највећи допринос дао је Крепелин који указује на то да темперамент представља основно стање психичких функција неке особе. Он описује анксиозни, манични, депресивни, иритабилни и циклотимични темперамент(59–60) што представља основу данашње модерне типологије, веома корисну за научно и клиничко истраживање.

Особе са депресивним типом темперамента су повучене, стидљиве, без енергије и иницијативе, друштвено неактивне са присутним осећајем кривице, могу имати нихилистичке идеје, мисли о пропасти, кривици и самооптуживању. Ставови и размишљање код њих су отпорни на промене и на критику, истовремено су поуздане и истрајне. (59).

Анксиозни тип темперамента карактерише хроничан страх од непознатог, а опасност и претња долазе из унутрашњости. Особе са анксиозним темпераментом имају потребу да непрестано брину. Ови симптоми могу прерасти у телесне као што су главобоља, убрзани откуцаји срца, чести одласци у тоалет, мучнина...(60). Овај темперамент је тесно повезан са депресивним и циклотимичним, па их је некада врло тешко разликовати. Други аутори наводе да се ови типови темперамента чак надовезују један на други и да су узрочно-последично повезани (60).

Циклотимични тип темперамента карактеришу нагле промене расположења, промене енергије су брзе, енергетко стање организма је високо или ниско, ретко средње. Самопоштовање је високо или ниско, са честим променама у друштвеним релацијама. Особе овог темперамента често површно размишљају, улазе лако у ризичне пројекте и послове. Могу да доживе веома јаке емоције, тада могу да имају романтичне изливе, и отворени су за нове везе. За њих је карактеристично да су склоне су различитим врстама уметности (поезији, сликарству и друго) (60).

Иритабилни тип темперамента, за разлику од циклотимног са којим је делимично сличан, карактерише виши ниво енергије и нижи ниво емпатије. Позитивне интелектуалне карактеристике чине то да су ове особе често скептичне и имају критичко размишљање. Носиоци овог темперамента су често мрзовољни, непрекидно се жале, незадовољни су и сматра се да су најсуморнији од свих темперамената. Карактеристично је да се лако се љуте и да могу бити насилни и завидни према својим партнерима (57, 60–62).

Хипертимични тип темперамента карактеришу ентузијазам, оптимизам, енергичност, самопоуздање (57, 60–62). Те особине су значајно повезане са лидерством. Аутори обично описују ове индивидуе као живе, активне, екстровертне, вербално агресивне, самоуверене, јаке воље, samozапослене, склоне ризичним пословима, привлачни за сензације. Неки наводе да су склони непоштовању социјалних норми али су и великодушни и расипници. Гарднер се у свом разматрању, с друге стране, базира више на интуитивним особинама. Он их описује као забавне особе, доброг расположења, које зраче квалитетом, имају необичну топлину и велике смоувереност, систематични, робустни и неуморни, могу бити агресивни и наметљиви (57, 59–62).

Допринос даљем изучавању и уобличавању темперамента дали су Акискал и сарадници у оквиру свог теоријског модела, ослањајући се на Крепелинову поделу. Њихов допринос

је и то да темперамент игра кључну улогу у предиспозицији за развој пре свега афективних, али и других поремећаја (57, 61–65).

Патофизиологија

Постоји више предложених теорија о основном узроку зујања у ушима, али знања је мало. Већина сматра да се тинитус може покренути у периферном или централном слушном систему или чак изван класичних слушних путева. Већина теорија се такође слаже да се процеси који узрокују да зујање устраје, стварају невоље у мозгу, а не уху. Дуго година тинитус се схватао као болест унутрашњег ува, тј. погрешно се сматрало да је звук генерисан у унутрашњем уху, ишло се и до тога да је неким пацијентима акустични нерв исечен. Међутим, ово углавном није довело до престанка фантомских појава (66), што подвлачи пресудну важност централног нервног система у патофизиологији хроничног зујања у ушима (66). Сада знамо да тинитус подразумева појачану стимулацију дуж централног слушног пута који – слично фантомском болу – у већини случајева настаје као компензациона реакција на делимичан губитак слуха (67–69). Ненормална активност у соматосензорним аферентним нервима такође може да доведе до повећане активности на централном слушном путу. Ово објашњава клиничко запажање да симптоми у вратној кичми или темпоромандибуларни зглоб могу играти улогу у настанку зујања у ушима (70).

Међутим, функционалне промене код пацијената са хроничним зујањем у ушима нису ограничене на слушне структуре већ се проширују на лимбичке, паријеталне и фронталне регионе (71). Функционална повезаност ових подручја са слушним кортексом је интензивнија код пацијената са тинитусом него код здравих особа (71–72). Ментални стрес је такође повезан са зујањем у ушима. Реакције појединца на тинитус утичу на његов свакодневни живот, могу изазвати емоционалне тегобе, депресију, тешкоће у концентрацији, смањен осећај контроле, поремећај сна и друге реакције који могу укључивати екстрааудиторне области нервног система (73). Поред измењене активности у слушном систему, оболели од хроничног тинитуса испољава промене у областима мозга који су одговорни за афекат регулацију као што су амигдала, хипокампус, предњи цингулум, предњи инсула и фронтпаријетални региони релевантни за регулисање пажње и за свесно. Ове структуре су одговорне за активацију неспецифичне мреже. Осим што утиче на тинитус, ова мрежа игра улогу у синдромима боли и соматоморфним поремећајима (слика 1).



Слика 1 екстрааудиторне структуре централног нервног система повезане са тинитусом (254)

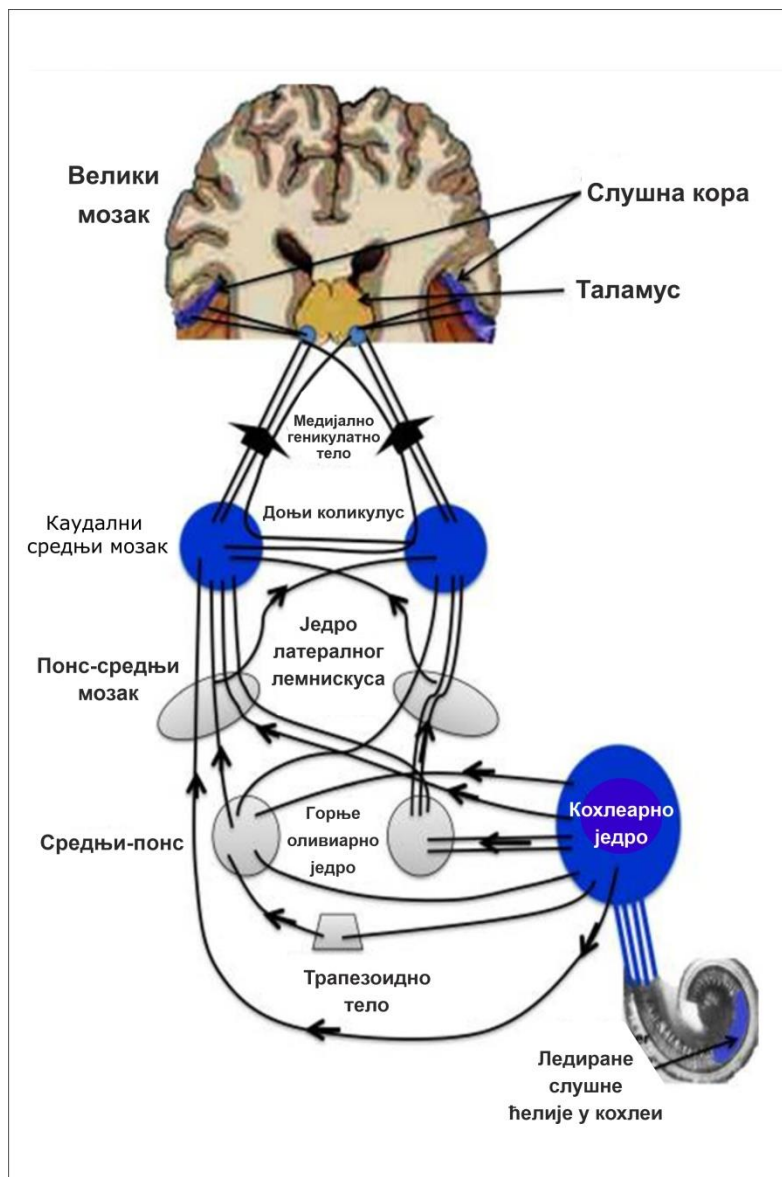
Претпоставља се да је хронични субјективни тинитус узрокован или повезан са оштећењем слушног система (74). Хистопатологије или ћелијске промене које вероватно доводе до субјективног тинитуса могу постојати било где између пужнице и слушног кортекса, иако је већина случајева изазвана или повезана са кохлеарним оштећењем. Истраживачи указују да заправо карактеристично оштећење слуха тј. оно са нисходним стрмим аудиограмом је предуслов за настанак тинитуса (22, 75–76). За пацијенте са тинитусом који немају оштећење слуха објашњавају да оно постоји у високим тоновима изнад 8000 херца а који се стандардном аудиометријом не мере (77). Сматра се да нагли пад слуха који се види на аудиограму има доста сличности са ампутираним делом екстремитета или прста и да механизам настанка фантомског бола код тих пацијената је сличан механизму настанка тинитуса код пацијената са оштећењем слуха. Заправо смањена пластичност мозга, тј. немогућност да тумачи и обрађује податке на нов начин, већ се ослања на старе обрасце, ствара конфузију и зујање. Овом иде у прилог успех терапије дигиталним слушним амплификаторима који могу селективно да амплификују тонове различитих фреквенција, доводећи криву аудиограма у хоризонталну раван, ниво нормалног слуха на свим фреквенцијама (23).

Неурофункционална истраживања

Тинитус код људи се може релативно лако описати перцептивно или психоакустички, док су неуронски сигнали и обрасци у слушном систему који доводе до тинитуса практично недоступни инвазивним интракранијалним или интрацеребралним научним истраживањима (78). Коришћене су различите функционалне методе за процену тинитуса код људи који су мање инвазивне или неинвазивне, као и

магнетоенцефалографија (79–83). Објективни неурофизиолошки тест као што је аудитивни евоцирани потенцијали (АЕП), показао је различите обрасце неуралне активности забележене код појединаца са тинитусом (нпр., продужене латенције, појачане и/или смањене амплитуде), али недостаје репликација ових резултата. Резултати ових мера указују на абнормалну нервну активност повезану са тинитусом, али не нуде увид у неуронске механизме који доводе до перцепције зујања.

Шема узлазних слушних путева која показује структуре укључене у шум у ушима, од пужнице до слушног кортекса у мозгу. Студије тинитуса на људима, али углавном на животињама, откриле су пораст спонтане активности, рафално пуцање и синхроно пражњење у различитим етапама овог пута након лезија ћелија длаке у пужници (слика 2). Ова подручја са структурним и функционалним променама у тинитусу приказана су плавом бојом, према мишљењу Егермонта (Eggermont, 84). Значајан допринос су дала неурофизиолошка испитивања на анималним моделима.



Слика 2. Слушни пут и структуре ЦНС-а укључене у стварање тинитуса (84)

Анимални модели

Код животиња је обрнуто – неуронске промене повезане са зујањем у ушима могу се директно проучавати, док је опис његових опажајних карактеристика (јачина, висина, локација) тешко добити, осим праћењем понашања животиња током одређеног временског периода. Ипак, студије на животињама омогућиле су директно испитивање неуронских промена повезаних са зујањем у ушима. Такође постоје многе студије о неуронским променама повезаним са губитком слуха изазваним различитим методама код животиња, за које се претпоставља да су корелат тинитуса. Јастребов је крајем XX века развио први модел за процену тинитуса код животиња (85). Од тада су развијени бројни животињски модели за спровођење биомедицинских истраживања тинитуса (86–89). Развој животињских модела тинитуса ствара оквир за спровођење истраживања које води бољем разумевању механизма тинитуса, као и утврђивању ефеката потенцијалних третмана за сузбијање тинитуса (90–91). Већ су тестирани бројни лекови за сузбијање тинитуса помоћу животињских модела (92–93).

Тренутно разумевање неурфизиолошких механизма и неуроанатомске структуре

У суштини, патологија кохлеје и смањена активност слушног живца може резултирати појачаном и/или хиперактивном неуролошком активношћу која је одговор на пластичне компензацијске промене унутар централних слушних структура које покушавају да обнове хомеостазу (22, 94–96).

Дорзално кохлеарно једро – ДКЈ

Слушни живац улази у мозак (тик испод споја између медуле и понса) како би правио синапсу у кохлеарном једру. ДКЈ прима улаз од слушног живца, прве синапсе у ЦАС-у. Промене ДКЈ-а које настају као резултат оштећења на периферији детаљно су проучаване у великом броју тинитусних модела, почевши од открића да је излагање снажној буци узроковало значајно повећање спонтане активности ДКЈ-а (97). Хиперактивност ДКЈ-а такође може бити индукована хемотерапеутицима као што је цисплатина, који селективно уништава спољашње ћелије кохлеје (98).

Студије које су проучавале ДКЈ усредсредиле су се на фузиформне ћелије (које се називају и пирамидалне) чији пројекцијски неурони иду до инфериорног коликулуса (99–100). Сматра се да имају квалитете пластичности повезане са старењем и излагањем буци и показале су хиперактивност код животиња које имају тинитуса.

Најмање два закључка су изведена из опсежног проучавања ДКЈ-а. Прво, студије су показале да је хиперактивност ДКЈ-а узрокована периферним оштећењима. Изгледа да ДКЈ можда потребан за покретање тинитуса, али можда неће бити потребан и за одржавање хроничног тинитуса (101). Друго, соматосензорни улази у ДКЈ могу модулирати хиперактивност ДКЈ (102). Ови уноси могу објаснити зашто се акустичка својства тинитуса (његова гласност, нагиб или висина) често могу модулисати покретима или притиском на главу, врат и вилицу (103). Знатан број доказа говори о посредујућој улози ДКЈ-а у соматској модулацији тинитуса (104), али и других региона ЦНС-а који примају соматске инпуте (нпр. тригеминални унос) од рамена, врата и главе те ће и ово делови тела вероватно бити укључени у настанак тинитуса (105).

Вентрално кохлеарно једро – ВКЈ

Као и ДКЈ већи део инпута добијају из ипсилатералног ува, прво место трансформације слушних импута, налазе се у можданом стаблу и имају тонотопску организацију. Воглер (Vogler) и остали (106) приметили су повећану активност у вентралном кохлеарном

језгру (ВКЈ) након кохлеарног оштећења. Без обзира на извор, хиперактивност у одређеним типовима ћелија у ВКЈ-у након изложености буци може допринети хиперактивности израженој на вишим нивоима аудитивних структура, укључујући инфериорни коликулус. Аутори су сугерисали промене у АБР-у, повећање таласа V у односу на талас II код људи који пате од тинитуса, који је можда одраз неуропластичног компензацијског повећања активности на путу који потиче из ћелија у ВКЈ након смањеног излаза из кохлеје. (107)

*Доњи коликул (*Inferior coliculus*) – ИК*

Представља значајно једро аудитивног пута смештено у мезенцефалону. Око 60% импулса добија из контралатералног ува а око 40% из ипсилатералног ува од стране латералног лемискуса. Представља важни интегративни центар за све асцедентне и десцедентне аудитивне фибриле, поседује тонотопску организацију, добија информације и из соматосензорног система. Поред тога што шаљу сигнале ка геникулатном корпусу и таламусу имају и десцедентна влакна ка кичменој мождини и моторном систему. У студијама на људима и на животињама, ИК неурони су показали повећану спонтану неуронску активност након излагања буци, што сугерише да би то могао бити неуронски корелат тинитусу (108). Сматра се да хиперактивност ИК неурона може бити повезана са хроничним тинитусом, али не и акутним тинитусом, који почиње одмах након изложености буци (109).

*Медијално геникулатно тело (*Corpus geniculatum mediale*) – МГН*

МГН је таламичка а задња релејна станица у централном аудитивном систему (ЦАС) за сцедентне фибриле из КИ пре него што стигну у аудитивни кортекс. Повезаност МГН-а са узлазним и силазним у ЦАС-у и са бројним једрима снажно указује на то да је то можда кључна структура у патологији зујања (110–111). Особе са тинитусом код којих је тегоба јако изражена имају значајну емоционалну компоненту (тинитус патња). Неуронске везе МГН и амигдале важне су за настанак слушног страха, чинећи овај пут могућом кључном везом између перцепције тинитусове и емоционалне компоненте (112–113).

Аудитивни кортекс

Највиша аудитивна јединица за обраду звучних импулса а код човека обезбеђује разумевање говора и музике. У њему се освешћује слушна перцепција. Асоцијативна поља добијају информаије из примарног аудитивног кортекса а она шаљу информације до окципиталног, инсуларног и паријаталног кортекса. Сматра се да се у примарном обрађују основи елементи музике као што су јачина и висина тона, док се у секундарном обрађују хармонични, мелодични и ритмички обрасци (84, 114). Тонотопска организација је веома импресивна. Подражај једне фреквенције се изгледа простира на целу слушну регију а не само на специфичне тачке кортекса. Свако аудитивно-кортикално поље је реципрочно повезано са хомотопичним пољем супротне хемисфере. Бројна испитивања на животињама показала су да кохлеарно оштећење узроковано високом или умереном изложеношћу буци и ототоксичним лековима доводи до повећања амплитуде кортикалних евоцираних потенцијала, а у неким случајевима и реорганизације тонотопских мапа у примарном слушном кортексу (114–115). Реорганизација подразумева да се кортикални регион губитка слуха прилагоди тако да може да одговори на оне фреквенције које су близу ивице нормалних фреквенција слуха. Ово откриће довело је до теорије да „прекомерна заступљеност ивичних фреквенција” доприноси стварању тинитуса који одговара рубним фреквенцијама (115).

Неаудиторне структуре

Истраживањем на животињским моделима утврђено је неколико промена у активности слушних неурона које могу допринети стварању тинитуса. Најчешћи поступци који се користе за слику неуронских корелата тинитуса код људи су позитронско-емисијска томографија (ПЕТ) и функционална слика магнетном резонанцом (ФМРИ) (116). Најчешће, ови поступци омогућавају посматрање промена у регионалном церебралном протоку крви или у метаболизму глукозе или кисеоника у крви, унутар ЦНС-а. Ове промене су индиректно повезане са величином неуралне активности. Најважније информације добијене овим техникама су локација, обим и величина неуронске активности.

Иако већина студија снажно имплицира да су ЦАС и лимбички систем значајно укључени у настанак тинитуса, други налази имплицирају значај регија мозга за које се зна да су укључене у обраду пажње, памћења и когнитивне технологије. Истакнути међу овим регионима су средњи и супериорни фронтални гирус, цингулатни гирус, прекунеус и паријетални кортекс. Дехен (Dehaene) и Шанже (Changeux) су ове делове мозга назвали компонентама „глобалног неуронског радног простора” које активирају нормални слушни субјекти када им је потребно да свесно обрађују стимулансе и дају одговоре у виду адекватног понашања како би постигли задате циљеве. На основу ових доказа, Де Ридер (De Ridder), Елгојен (Elgouhen) и остали предложили су да је ангажовање можданих структура у глобалном радном простору неопходно за свесно искуство звука и зујања у ушима (117–120).

Дорзомедијални таламус

Постоје докази да ненормална активација дорзално-медијалног таламуса игра важну улогу у зујању у ушима, нарочито када је реч о компоненти патње. Ово може објаснити неке од коморбидитета тинитуса. Субкортикалне везе из ћелија у дорзално-медијалном таламусу заобилазе примарне кортиксе и директно се повезују са лимбичким структурама као што су амигдала и хипокампус (121–122). Ово може да објасни зашто се показало да се код особа са тинитусом јавља повећани ризик од депресије.

Неурофизиолошки модели тинитуса

Хиперактивни модел дорзалног кохлеарног једра

На основу наведених истраживања претпоставило се да механизам настанка тинитуса започиње хиперактивношћу једра након кохлеарне лезије. Међутим, постоје друга истраживања која не потврђују изнету тврдњу.

Студије на животињама са тинитусом изазваним буком сугеришу да тинитус може започети одмах након излагања звуку, док спонтана хиперактивност није повишена све до око 7 дана; то јест, почетак тинитуса почиње пре него што је почела спонтана активност кохлеарног једра. Штавише, неурофизиолошка мерења кохлеарног језгра добијена непосредно након излагања буци показују смањење спонтане активности у регионима губитка слуха, ови резултати су у сукобу са моделом спонтане хиперактивности једра (123).

Тонотопски модел реорганизације тинитуса

Ширење тонотопне мапе (из подручја губитка слуха) на ивици губитка слуха ствара вишак неурона, самим тим и појачану активност, која се сматра одговорном за настанак зујања. Сматра се да је ово механизам настанка зујања у ушима (124). Ширење карте више неурона који представљају звукове који репрезентују нисходну ивицу аудиометрије, репрезентује се као повећана активност која би могла да створи тинитус. Међутим, иако су неке студије локализовале тонус тинитуса на ивици стрмог губитка слуха, други добијени резултати открили су да се учесталост тинитуса не локализује на аудиометријској ивици, већ се уместо тога појављује у подручју максималног губитка слуха (125). Слично томе, модел ширења ивице фреквенција тешко објашњава тинитус који има карактеристике широкопојасног тона. Штавише, временски ток експанзије мапе може да траје данима или недељама (док зујање у ушима почиње готово одмах након излагања буци или након изненадног губитка слуха) (126).

Централно компензаторно повећање слушне активности (Централни Гаин)

Идеју да је зујање у ушима резултат повећања (или осетљивости) унутар ЦАС-а први је предложио Јастребов (127).

Шејт (Schaeffe) и Кемптер (Kempfer) (2006) и у новије време Норена (Norena) су развили овај концепт сугеришући да „механизам хомеостатске пластичности” стабилизује средње брзине окидања неурона централног аудитивног система (ЦАС) око постављене вредности (128). Према овом моделу, неуронске хомеостазе, оштећена кохлеа би резултирала смањеним излазом из слушног живца, што би заузврат покренуло појачавање централне неуронске активности „неуронског шума”, што би се схватило као зујање у ушима. Овај модел је одржив. Међутим, зујање у ушима може да се појави одмах након излагања буци и праћено је појачаном неуронском синхронијом у гама опсегу (129). Да би дошло до промене брзине спонтаног окидања слушних неурона, потребан је дужи период да се тинитус развије у поткортикалним и кортикалним слушним регијама. Ова разматрања навела су неке истраживаче да сматрају да иако повећање централног добитка може бити довољно за ненормалну толеранцију гласности (хиперакуза), за тинитус ће можда бити потребна синхрона неуронска активност (130).

Неурална синхронија

Модел тинитуса који се односе на неуронску синхронију потичу из знања о ефектима диференцијације на ритам мозга, а у физиолошким студијама ефеката трауме буке на кортикалну активност. Реч је о сазнањима која су изнели Егермонт и колеге (131).

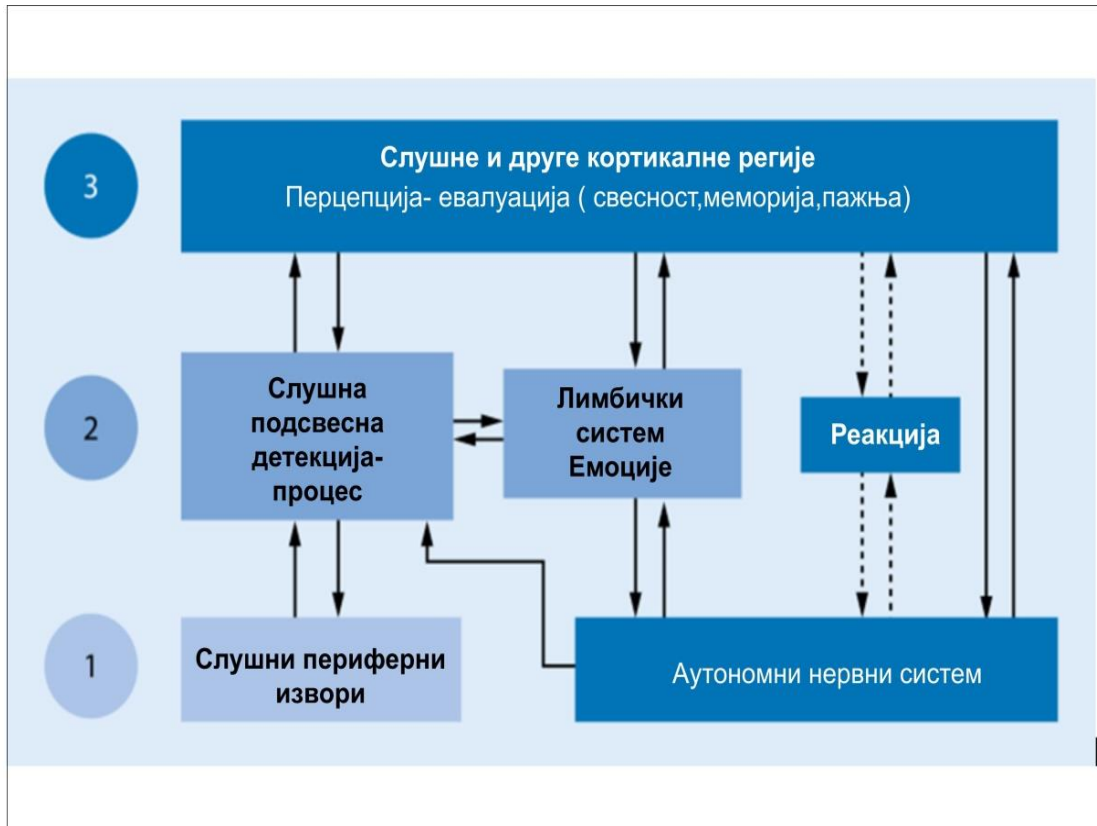
Спонтани мождани ритмови ослањају се на неуронску синхронију. Губитак слуха ремети неуралну синхронију. Абнормална неуронска синхронија у тинитусу ограничена је на одређене фреквенцијске опсеге можданих ритмова. Резултати последњих студија указали су да се брзине спонтаног окидања слушних кортикалних неурона повећавала унутар и изван фреквенција на које је утицао губитак слуха, мада више изнутра него споља (131).

Мрежни модели тинитуса

Мрежни модели тинитуса мотивисани су двома главним линијама испитивања. Прва линија потиче из горе описаних студија о функционалном испитивању људи, које су открили појачану активност код пацијената са тинитусом у неколико регија мозга изван класичних слушних путева. Конкретно, верује се да неколико подручја (регије фронталног и паријеталног режња, гирус цингули) која су битна за пажњу и извршне функције, као што су кодирање и памћење сензорних информација из меморије и њихово повезивање са циљевима задатка, игра важну улогу у модулацији тинитуса. Ово су функције приписане глобалном радном простору који су описали Дехен (Dehaene) и Шанже (Changeux) (119). Друга линија испитивања долази из студија које показују да је повишена метаболичка активност у овим регионима повезана са нормалним слушним субјектима са активном свешћу (120). Будући да је тинитус свесна перцепција, исти неуронски систем може бити укључен ако не и у стварање тинитуса, бар у његову перцепцију. Једна нова варијанта мрежног модела сугерише да је подручје смањене сиве материје пронађено у вентромедијалним префронталним кортиксима пацијената са тинитусом важно за перцепцију тинитуса (132). На основу овог резултата, Раушекер (Rauschecker) и др. предложили су да хронични тинитус настаје услед неуспеха вентромедијалних префронталних кортикса да сузбију аберантну активност у слушном систему (133).

Истраживања спроведена у последњој деценији показала су да већина случајева хроничног зујања у ушима не потиче од повећане активности у кохлеарном нерву који покреће оштећена кохлеа, већ се развија као последица промена које се јављају у централним слушним путевима и другим регионима мозга када мозак губи улаз из уха. Клиничка запажања подржавају овај закључак. Тинитус је предвидив исход када се током хируршког захвата одсече слушни нерв ради уклањања акустичних неурома и обично се не елиминише у постојећим случајевима (134). Иако су пријављени изузеци од ових принципа, који могу укључивати патологију оливокохлеарног еферентног система или друге факторе, хирургија слушног живца није препоручени поступак за лечење тинитуса. Супротно томе, када је функција слуха повећана кохлеарним имплантатима код особа које пате од сензорнеуралног губитка слуха, тинитус повезан са губитком слуха често се смањује, а понекад чак и елиминише (135).

Слика 3 приказује патофизиолошки модел тинитуса.



Слика 3 Патофизиолошки модел тинитуса (136)

ТЕОРИЈСКИ МОДЕЛИ ТИНИТУСА

Теорија навикавања (хабитуације)

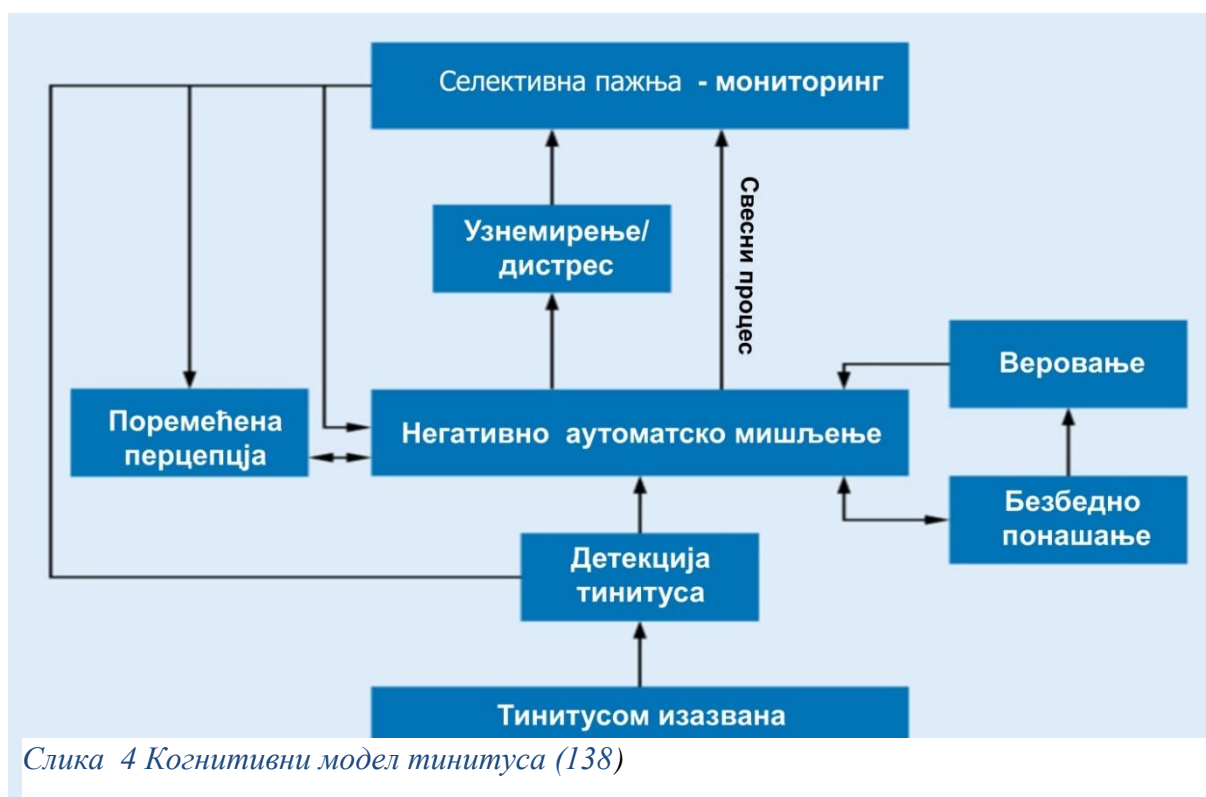
Негативна интерпретација тинитус сигнала и с тим повезане повишене аутономије нивоа узбуђења, воде до дисфункционалности когнитивна обраде и самим тим и зујања. Халам (Hallam) је са сарадницима развио модел навикавања (137). Зујање у ушима не представља проблем већини људи, они живе с тим тј. код њих не постоји узнемиреност. Међутим, зујање у ушима се јавља када је пажња повишена због страха и узнемирености симптомом, што је још више вероватно у време повећаног стреса и узбуђења, уз трошење когнитивних ресурса. Модел навикавања је остао углавном на нивоу теорије, мада приступи у лечењу тинитуса као што су опуштање, технике скретања пажње (усмеравање пажње од тинитуса) и смањење стреса когнитивним методама реструктурирања (чији је циљ мењање веровања о зујању у ушима) дају добре резултате у смањењу тегоба тинитуса.

Когнитивни модел

Мекена (McKenna) предлаже когнитивни (бихевиорални) модел зујања у ушима. Когнитивно негативне, погрешне интерпретације тинитус сигнала изазивају телесну и психичку узнемиреност, што доводи до нетачних оцена сензорних активности и искривљене перцепције (138). Хипервигиланца и искривљена перцепција о звуку у ушима ствара циклус повратних информација који погоршава постојећа негативна размишљања и на тај начин зујање. Овај модел фундаменталну улогу у развоју тинитуса приписује његовој негативној оцени која може бити последица примарне и секундарне процене.

Многи аутори су пронашли да су когнитивни процеси, као што су интерпретација, пажња и сећање, заиста укључени у настанак зујања (139).

На слици бр. 4 је приказана схема когнитивног модела тинитуса.



Метод избегавања страха

Појава звука у ушима се тумачи као катастрофална, штетна и претећа и, ако се сигнал настави, јављају се претећа алармантна стања која указују на малигност сигнала. Јављају се страх, повећана пажња и сигурносна понашања која се огледају у избегавању могућег извора тинитуса. Међутим упорним избегавањем тинитуса повећана пажња, тражење сигурности, реакција на страх и страх се повећавају. То даље доводи до инвалидности, генерализације, осетљивости, социјалног повлачења, анксиозности и депресивног расположења. То даље повећава степен зујање и његовог опажање. Карактеристика модела избегавања страха је да предвиђа маладаптивни пут и алтернативни прилагодљиви пут. На прилагодљивијем путу, позитивног или неутралног оцењивања, организам прихвата зујање у ушима као бенигно и резултат таквог става је да нема избегавања, страха и појачане пажње па долази до спонтаног опоравка (139).



Слика 5 Модел избегавања страха (136)

Процена тинитуса

Јачина звука у ушима често се процењује коришћењем аналогне скале (нпр. од 1 до 10), али за оцењивање компоненте патње користе се опсежнији упитници. Најчешће коришћени упитници за процену утицаја пацијентовог тинитуса су:

- **Tinnitus Handicap Questionnaire (Thi)**

Мери утицај тинитуса на свакодневни живот. Разликује три поткатегије: функционалне, емоционалне и катастрофалне реакције на зујање у ушима. Упитник у целини и функционална и емоционална поткатегија показују добру унутрашњу конзистентност (140).

- **Tinnitus Reaction Questionnaire (TRQ)**

Развијен је за мерење тегоба (реакција) које изазива тинитус. Има четири подске: општа невоља, сметња, озбиљност и избегавање тинитуса (141).

- **Tinnitus Questionnaire – TQ**

Има шест домена: емоционална узнемиреност, когнитивне тегобе, наметљивост, слушне и перцептивне потешкоће, поремећаји спавања и соматске тегобе због зујања у ушима. Ставке упитника интерно су конзистентне. Међутим, субске не мају унутрашњу конзистентност. TQ и Thi се широко користе у клиничкој пракси и клиничким испитивањима (142–143).

- **The Tinnitus Severity Questionnaire (TSQ)**

Кратак упитник који повезује тинитус са навикама спавања и концентрацијом (144).

- **Tinnitus Functional Index (TFI)**

Развијен је у новије време за мерење тежине и негативног утицаја тинитуса (145). Може да се користи као дијагностички алат и за мерење промена тинитуса повезаних са лечењем. То је упитник с више домена: мери стрес, тј. тежину симптома тинитуса узимајући у обзир и психолошке садржаје, попут пажње, забринутости, анксиозности, депресије, као и функционалне садржаје попут слуха, друштвеног живота и нивоа активности (146).

Ови упитници би требало да обезбеде мерење степена хендикепа на основу јачине звука и степена неугодности и невоља које звук у ушима изазива и процене његовог утицаја на дневне активности као што су сан, друштвене интеракције и концентрација, као и његов утицај на емоцију и депресију. Међутим, самоизвештавање и формулација питања може утицати на одговоре. Задржавање на питањима током формулисања одговора, може променити перцепцију човека о зујању које чује у ушима. Стога се резултати морају увек оцењивати у контексту клиничког утиска и осталих симптома пацијента који су повезани са зујањем у ушима. Ово упозорење је посебно важно за процењивање ефекта лечења. Употреба само аналогне скале за јачину зујања у ушима непотпуно мери ефекте лечења. Тежина невоље или патње мора бити укључена у оцену исхода лечења и одабир одговарајућих упитника је од суштинског значаја (142–143).

Лечење субјективног хроничног тинитуса

Тинитус је много сложенија појава него што се испрва мислило. Многи третмани су експериментални, неки имају нуспојаве а неки су и контроверзни. Постоји општи консензус да је мултидисциплинарни приступ лечењу најбољи. Пошто постоји много различитих врста тинитуса, и одређени третмани су ефикасни само за лечење одређених

облика. Не може се очекивати појединачни третман лечи све облике тинитуса са успехом. Потребна је добра дијагностика пре почетка лечења, као и развијање нових дијагностичких метода. Често се лечење спроводи испробавањем различитих третмана. Раније се посвећивала пажња карактеру звука тинитуса (високотонски, нискотонски), што није имало значаја за терапију. Тинитус је повезан са много различитих поремећаја који се могу лечити. Неким облицима тинитуса придружени су соматски поремећаји и успешно лечење ових поремећаја је често ефикасно у олакшавању тегоба код пацијената са зујањем у ушима. Треба узети у обзир да многи људи са тинитусом имају стрес и психолошке и психијатријске коморбидитете који су у интеракцији са чистим симптомима тинитуса (147–148).

Тинитус се често јавља код људи који узимају ототоскичне лекове као што су антибиотици, диуретици (фуросемид), цитостатици и др. Некада давање фуросемида има супротан ефекат тј. може ублажити зујање у ушима вероватно зато што смањује хиперактивност нервног система (149).

Проблеми темпоромандибуларног зглоба су често удружени са тинитусом (28).

Стрес може погоршати тинитус а постоје и докази да тинитус може изазвати симптоме налик стресу. Студије показују да иако стрес има утицаја на зујање у ушима, патња и стрес сам по себи не могу објаснити психолошки коморбидитет настао услед тинитуса (150–151).

Хипертензија утиче на преваленцију тинитуса и може се претпоставити да хипертензија такође повећава ризик од тинитуса и да тинитус утиче на развој хипертензије (29).

Лечење хроничног субјективног идиопатског тинитуса

Један број пацијената са тинитусом не можемо повезати са другим болестима или поремећајима. Такође постоје и они пацијенти код којих лечење присутног коморбидитета не даје резултате у смислу смањења тегоба зујања. То захтева и примену других метода лечења.

Тренутно лечење подразумева коришћење лекова, неуромодулацију, акупунктуру, бихевиоралну терапију, хипнозу, маскирање (9, 125–126, 129–130, 152–153).

Бихевиорална терапија

Ово је можда до сада најуспешнија метода (153). Задњих година методе, посебно неуромодулација, развијају се брзим темпом и може се очекивати да њихов клинички значај брзо расте (154).

Код бихевиоралне терапије пацијенту треба добронамерно објаснити да проблем није у уву и да не помаже лечење ува већ да се проблем налази у мозгу као последица погрешне интерпретације информација. Пацијенту увек треба дати наду да је могуће излечење и то је оптимални циљ, мада је реални циљ смањење зујања до нивоа да оно не омета функционисање пацијента. Треба се фокусирати на све ефекте тинитуса а не само на смањење зујања (153–154).

Лечење лековима

Много различитих супстанци је коришћено у лечењу тинитуса, али је само мали број њих био ефикасан и практичан за примену јер многе хемијске супстанце мање-више изазивају озбиљне нуспојаве (114). Само неколико лекова је показало довољно благотворно дејство у клиничкој употреби за лечење тинитуса. Један од првих лекова за који се показало да може да сузбије тинитус је локални анестетик – лидокаин (Ксилокаин) (155).

Будући да ефекат даје само интравенска примена лека, никада није ушао у употребу. Токаинид је пример лека који је сличан лидокаину али се може узимати орално. Нажалост, токаинид има незадовољавајуће низак терапеутски ефекат и јаке нежељене ефекте који утичу на срце (156).

Ту су и супстанце које се користе за лечење анксиозности, напада панике и депресије. Алпразолам, члан породице бензодиазепина, показао је добар ефекат на зујање у ушима (157). Клоназепам је још један члан породица бензодиазепина који се користи као миорелаксант, анксиолитик и антиконвулзив а примењује се и за лечење неких облика тинитуса (158). Јуфас (Jufas) и Вуд (Wood) у прегледном раду известили су о шест клиничких студија где су коришћени дијазепам, оксизепам и клонозепам у лечењу тинитуса, али су закључили да употреба бензодиазепина није показала бенефит у лечењу тинитуса (159).

Ниједан лек се генерално не може препоручити за лечење хроничног зујања у ушима. Међутим, пошто знамо да је психијатријски коморбидет повезан са зујањем у ушима (анксиозност, депресије), потребно је лечење овим лековима. Савет је да се ови лекови генерално не могу препоручити за лечење тинитуса, међутим могу се употребити за лечење психијатријског коморбидитета или анксиозних тегоба.

Неки антиконвулзиви могу имати изванредан ефекат на тинитус али није показан клинички значај. Антиконвулзиви попут карбамазепина се користе за лечење људи са епилептичним нападима, тригеминалним неуралгијама и неким другим поремећајима праћеним болом. Натријум-валпроат, који се углавном користи за лечење напада биполарних поремећаја, поремећаја расположења и депресије, има извесну примену у лечењу неких облика тинитуса. Габапентин и прегабалин су антиконвулзивни лекови са ограниченом употребом у лечењу тинитуса. Ова два лека се широко користе у лечењу неуропатског бола и мигрене, мада тачни механизми њиховог деловања нису довољно проучени. Нортриптилин – антидепресив који инхибира преузимање норепинефрина и у мањој мери серотонина, такође је коришћен за лечење тинитуса (160–161). У дупло слепој, рандомизираној, контролисаној студији нортриптилин значајно смањује депресију и зујање у ушима (162). Цинк и други додаци исхрани, попут омега 3 масних киселина, дали су позитивне резултате у студијама малог обухвата (163). Интратимпанално ординирани дексаметазон је показао благотворан ефекат код неких особа са тинитусом али су такође коришћени и други лекови као лидокаин (164–165).

Неуромодулација

Неколико облика неуромодулације се примењује у процесу лечења тинитуса.

Слушни апарати

Појачавају импут из кохлеје па доводе до смањене екситације осталих делова нервног система, што доводи до олакшања или престанка тегоба (166). Такође модерни вишеканални слушни амплификатори добро „пеглају” аудиоолошку криву, чији се стрми ток оптужује као окидач за настанак неурофизиолошких промена у мозгу и настанак тинитуса.

Утврђено је да ношење слушних помагала маскира тинитусу и на тај начин смањује стрес, повећају централни слушни добитак и хомеостатску хиперактивност. Слушни апарати се препоручују особама са губитком слуха, као и пацијентима са тинитусом и губитком слуха (167–169).

Европски водич за дијагнозу и третман тинитуса даје препоруку за ношење слушних амплификатора код особа са хроничним тинитусом а заснована је на доказима о ефикасности и сигурности (136).

Хируршко лечење тинитуса

Пулсативни облици тинитуса где је дијагностикована атеровенска фистула, успешно су лечени микроваскуларном операцијом, декомпресијом слушног живца (170). Лечење отосклерозе хируршким путем доводи до престанка или смањења зујања (171).

Вестибуларни шваном је увек праћен зујањем у ушима. Хируршко уклањање вестибуларног шванома не смањује тинитус већ га често и погоршава. Вестибуларни шваном увек треба лечити без обзира на тинитус (171).

Кохлеарни импланти

Могу ублажити тинитус код људи који имају тешко оштећење слуха. Препорука је да се користе за лечење тешког оштећења слуха и тинитуса само када су удружени (172).

Неуростимулација

Неуростимулација соматосензорног система је била прва систематска употреба неуромодулације за лечење тинитуса. Показано је да се електричном стимулацијом специфичних периферних соматосензорних нерава могу модулирати неки облици тинитуса. Дobar ефекат се постиже електричном стимулацијом коже иза ушију. Веровало се да би примењена електрична струја могла допрети до кохлеје и тако смањити зујање у ушима. Касније је утврђено да та влакна кичмене мождине С2 корена који инервира кожу иза ушију такође шаљу аксоне у ћелије дорзалног кохлеарног језгра. За ову методу, као и за транскранијалну електричну стимулацију и вагусну стимулацију, постоје докази у погледу сигурности али не и ефикасности (173).

Електрична стимулација вагусног живца – ВНС

Данас се интензивно проучава за лечење тинитуса и за побољшање преокретања неуропластичних промена за које се претпоставља да су код појединца узроковала тинитус (174). Вагус нерв је део аутономног нервног система и укључен је у регулацију метаболичке хомеостазе, игра важну улогу у неуроендокрино-имуној оси (противупални пут) (175). Силазна влакна вагусног живца пружају парасимпатичку контролу срцу и органима у трбуху, док аферентна влакна завршавају у језгру солитарног тракта (НСТ), које шаљу аксоне у много различитих делова мозга (Слика 3). Од важности за лечење тинитуса је чињеница да ови аксони могу активирати ћелије у Меинертовим једрима и на тај начин олакшати пластичне промене тј. повећање неуропластичности. Стимулација вагусног нерва до сада је коришћена у лечењу епилепсије и неуропатског бола. Вагус нерв такође врши контролу над имунолошким системом путем вагалног имунолошког рефлекса (176–177).

Акустично координирано ресетовање

Ово је звучна терапија која укључује рандомизовани низ од четири тона прилагођена оним тоновима који су у пацијентовим ушима доминантно оштећени и за које се претпоставља да стварају трајну десинхронизацију у мозгу. Вегер (Wegger) налази да је третман безбедан, али да нема довољно доказа ефикасности за клиничку примену овог третмана (178).

Tinnitus retraining therapy (терапија преквалификације тинитуса) – TRT

Постоје докази о сигурности, али мало доказа за високи ниво ефикасности ТРТ-а. Заснива се на неурофизиолошком моделу тинитуса. Главни циљ ТРТ-а је да постигне хабитуацију тинитуса преквалификацијом мозга. То значи да је, захваљујући високом нивоу пластичности централног дела нервног система, могуће смањити реактивност на поновљену стимулацију са неутралним звучним стимулансима и путем саветовања (179). У овом процесу, лимбички систем и аутономни нервни систем су главни системи одговорни за зујање у ушима.

Sound therapy (терапија звуком)

И за ову терапију постоје докази о сигурности али је мало доказа о високој ефикасности. Оно што је важно, овај приступ није усмерен на лечење узрока зујање у ушима, али једноставно помаже у ублажавању последица тинитуса. Терапија звуком узима у обзир да је тинитус последица централних механизма у мозгу и да се може поништити или ублажити одговарајућим акустичким стимулацијама (136).

Маскинг терапија

Маскирање тинитуса одређеним звуком – музиком или тоном који се пушта са слушног апарата а који је обично исте фреквенције као и тинитус. Студија је показали су да су ТМТ и ТРТ имали сличне ефекте на зујање у ушима (180). Парацини (Parazzini) у свом истраживању налази да је ТРТ (маскер + саветовање) значајно побољшао хендикеп изазван тинитусом (181).

Музикотерапија

Пацијент слуша изабрану музику чија фреквенција одговара оној где је губитак слуха највећи. Тиме смањује кортикалну активност која одговара фреквенцијама највећег губитка слуха (182).

Акупунктура

Обухвата више метода лечења којима се стимулише соматосензорни систем што се може посматрати као облик неуромодулације. Терапија акупунктурним средствима, као што су биостимулативни ласери, испробана је и за лечење тинитуса и откривено је да има благотворан утицај на неке облике тинитуса (183–184).

Развој новог лечења – мултидисциплинарни приступ

Препорука Европског водича за лечење тинитуса је да лечење базирано на конгнитивној бихевиоралној терапији (КБТ) буде примарно, било да се пацијент третира појединачно или у групи јер за овакво лечење постоји највише доказа о ефикасности. Друге трапије које смањују ниво перцепције звука као звучна терапија, ношење слушних апарата, маскинг терапија имају додатни ефекат ако се користе заједно са КБТ-ом. Ове друге методе могу да се користе и као засебни третмани али докази указују да стратегија лечења треба да буде базирана пре свега на КБТ-у. Оно што треба узети у обзир је свеобухватни дијагностички приступ који подразумева оториноларинголошку, аудиолошку, психолошку, као и општу медицинску дијагностику.

Ефекат плацеба је значајан код тинитуса и њега су могли да изазову третмани који немају или имају мало корисног ефекта (136, 184).

ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

А. Хипотезе

- Код особа са зујањем у ушима постоји карактеристични аудиолошки профил
- Кардиоваскуларни коморбидитет значајно доприноси развоју тинитуса
- Особе са тинитусом имају свој темперамент, односно предиспозицију за обољевање

Циљеви

1. Да утврди да ли је губитак слуха једини ризикофактор за настанак ХСТ;
2. Да утврди аудиолошке карактеристике особа са ХСТ-ом;
3. Који фреквентни опсег у аудиограму је кључан за настанак и разумевање тинитуса;
4. Да испита инциденцу кардиоваскуларног коморбидитета код особа са ХСТ-ом;
5. Да испита утицај кардиоваскуларног коморбидитета на слух код особа са ХСТ-ом;
6. Да испита ниво холестерола и триглицерида у крви код особа са ХСТ-ом и утврди њихов утицај на ХСТ?
7. Да испита ниво атеросклерозе код особа са ХСТ-ом прегледом крвних судова очног дна;
8. Да испита утицај атеросклерозе на слух код особа са ХСТ-ом;
9. Да испита ниво патње код особа са тинитусом у зависности од присуства коморбидитета;
10. Да испита утицај коморбидитета на слух и ниво патње понаособ за лево и за десно уво;
11. Да одреди какав је темперамент (биологија) особа са хроничним субјективним тинитусом, да ли постоји разлика у односу на контролну групу;
12. Да утврди да ли се темперамент разликује код припадника мушког и женског пола и да ли постоји разлика у односу на контролну групу;
13. Да утврди да ли се код особа са ХСТ-ом темперамент мења зависно од оштећења слуха;
14. Да утврди да ли се код особа са ХСТ-ом темперамент мења зависно од животног доба.

МЕТОДОЛОГИЈА ИСТРАЖИВАЊА

А. Врста студије

Студија је замишљена као кохортна корелациона, проспективна и аналитичка.

У првом делу студије пацијентима укљученим у студију одређен је аудиолошки профил, поредили смо их са контролном групом, мерена је јачина доживљеног тинитуса и дужина његовог трајања, тражен однос између тих параметара.

У другом делу пацијентима са тинитусом одређена је учесталост кардиоваскуларних коморбидитета – хипертензије, аритмије и дијабетеса. Мерен је ниво укупног холестерола и триглицерида и установљен степен ангиопатије на очном дну. Вредности смо поредили са онима у контролној групи. Такође у самој испитиваној групи поредили смо групу са коморбидитетом и ону без коморбидитета. Поредили смо аудиограме и јачину звука коју пацијент доживљава завино од присуства ових фактора.

У трећем делу студије тражили смо доминантни афективни темперамент код пацијената са хроничним субјективним тинитусом. Темперамент је посматран у зависности од пола, губитка слуха и старости. Вредности смо поредили са онима у контролној групи.

Етички аспекти

Студију је одобрио Етички комитет ОБ „Студеница” Краљево решењем бр. 80-5/2. Сви пацијенти укључени у студију су потписали добровољни пристанак пошто су претходно информисани о изгледу, циљу и значају истраживања.

Б. Популација која се истражује и узорковање

Истраживање је спровдено у Општој болници „Студеница” током 2018. и 2019. године. Општи критеријуми за укључивање испитаника у студију били су да испитаник мора бити пунолетан и да је информисан о истраживању и потписао пристанак за учествовање у њему.

Критеријуми за укључивање: Сви пацијенти који су се јавили у ОРЛ амбуланту Опште болнице „Студеница у Краљеву због тегоба са зујањем у ушима које траје минимум задњих шест месеци.

Критеријуми за искључивање:

- Сви пацијенти код којих зујање траје краће од 6 месеци.
- Сви пацијенти код којих постоје болести и стања за која се поуздано зна да изазивају тинитус: болести дуж слушног пута (упала спољашњег слушног ходника, запаљења средњег ува и мастоидног наставка, отосклероза и тимпаносклероза, Менијерова болест, шваном вестибуларног живца, тумори мозга и možданог стабла).
- Објективни и пулсативни тинитус
- Неуролошка обољења централног и периферног нервног система (мултиплек склероза, деменција, епилепсија...)
- Психијатријске дијагнозе и пацијенти који примају лекове због неког психијатријског проблема (депресије, психозе, биполарних поремећаја, неуротичних поремећаја, наркоманије, алкохолизма, суицидних мисли)
- Пацијенти са аудитивним халуцинацијама повезаним са тинитусом, које су углавном узроковане психијатријским поремећајем

Контролну групу чинили су пацијенти који су се јавили у ОРЛ амбуланту на преглед углавном због хроничних отолошких симптома, а контролна група је уједначена са

испитиваном према годинама и полу. Критеријум за искључивање из ове групе био је исти као и за испитивану групу.

Снага студије и величина узорка

Прорачун укупног узорка је заснован на претходно публикованим резултатима (17–20). За прорачун је коришћен Т-тест за везани узорак, двоструко, уз претпоставку алфа грешке од 0,05 и снаге студије 0,8 (бета грешка 0,2) и уз коришћење одговарајућег рачунарског програма. Узимајући у обзир резултате ове студије, укупан број пацијената обе групе је 100 односно 50 по свакој групи.

Г. Варијабле које се мере у студији

У студији бисмо користили следеће варијабле: тинитус, пол, године старости, јачина тинитуса, дужина тинитуса, оштећење слуха, крвни притисак, аритмија, дијабетес, холестерол, триглицериди, степен ангиопатије крвних судова очног дна и темперамент.

Независне варијабле

1. Социодемографски подаци – добијени су путем упитника о социодемографским карактеристикама: пол, старост, социоекономски статус, радни статус, брачни статус.
2. Подаци о здравственом стању – подаци о болестима и стањима од којих се пацијент лечи, лековима које користи.
3. Јачина тинитуса за свако уво. Пацијент на скали од 1 до 10 процењује јачину зујања у ушима. Нула је кад нема зујања а 10 кад је зујање тако интензивно да размишља о самоубиству.
4. Дужина тинитуса. Пацијент изјављује колика је дужина тинитуса на оба ува.
5. Оштећење слуха. Утврђује се мерењем слуха на оба ува на фреквенцијама од 250, 500, 1000, 2000, 4000 и 8000 Херца.
6. Хипертензија – изјавом пацијента и прегледом медицинске документације утврђује се присуство крвног притиска.
7. Аритмија срца – прегледом документације, изјавом пацијента
8. Шећерна болест – изјавом пацијента и прегледом медицинске документације
9. Укупни холестерол и триглицериди у крви. Одређује се током посете пацијенту или при доласку на контролу, коришћењем ензимске методе (189)
10. Степен ангиопатије крвних судова очног дна. Keith-Wagener-Barker (KWB) classification criteria (185)
11. Доминантни афективни темперамент пацијента доказује се коришћењем српске верзије ТЕМПС-А скале (186). Темперамент је одређиван путем шест скорова на одговарајућим субскалама српске верзије инструмента ТЕМПС-А (186). Пошто темперамент представља црту личности под доминантно наследним утицајем, у овом истраживању ова варијабла сврстана је у независне варијабле.

Зависне варијабле

- Укупан губитак слуха – добија се математичким прорачуном коришћењем Фовлер Сајбинових таблица (187)
- Губитак слуха на једном уву добија се збиром аритметичких средина губитака на појединачним фреквенцијама.

Збуњујућа варијабла

- Старост. Природно са годинама слух опада, тинитус је чешћи код старије популације.
-

Инструменти истраживања

- **Упитник о здравственом стању пацијента и социодемографским карактеристикама.**

Основни и специфични анамнестички подаци прикупљени су током прве посете ОРЛ амбуланти. Добијени су од испитаника и из доступне медицинске документације – електронски картон. То су подаци о старости, полу, социоекономском статусу, хроничним обољењима (респираторна, кардиоваскуларна, ендокрина, неуролошка, уринарна, локомоторна, дерматолошка, инфективна, алергије и сл.), евентуалним поремећајима исхране, циклусу, трудноћи, узимању медикамената, алкохола и других психоактивних супстанци, претходним медицинским интервенцијама.

Оториноларинголошки преглед.

Сваки пацијент је прегледан од стране оториноларинголога са освртом на отолошки преглед, тимпанометрију и стапедијални рефлекс. Коришћен је апарат Amplaïd Tympanometer A756 Screening.

Аудиолошко-вестибулошко испитивање.

Подразумевало је мерење слуха на фреквенцијама 250, 500, 1000, 2000, 4000 и 8000 херца (коришћен је аудиометар Amplaïd A321 Twin channel). За сваког пацијента одређен је просечан губитак слуха за свако уво и укупан губитак слуха ФС методом (187). За процену вестибуларног апарата користили смо Ромбергов тест, Ромбергов тест на мекој подлози, Тест шака–глава, ХИТ тест (Head Impuls test), тастове за процену каналолитијазе (Dick Halpicky, Roll)

Упитник о кардиоваскуларном коморбидитету

Утврђује присуство артеријске хипертензије, шећерне болести и поремећај срчаног ритма.

Офтамолошко испитивање очног дна и одређивање степена атеросклерозе очног дна

Коришћен је систем Keith-Wagener-Barker (KWB) classification criteria (185).

Скала темперамента (TEMPS-A)

Овом скалом коју смо користили у студији (енг. The original Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego Scale, TEMPS-A) представља упитник самопроцене којим се испитује израженост најважнијих црта темперамента. Она испитује

емоционалну реактивност као што су депресивност, иритабилност, радост, когнитивна компонента емотивних реакција (песимизам или оптимизам), психомоторне реакције, циркадијални ритам (висока или ниска енергичност у реакцијама, режим спавања и сл.) и социјални аспект емотивних реакција (188). Српска верзија од 41 питања (186), која је коришћена у нашем раду показала је добру интерну конзистентност и валидност ($\alpha = 0,83$), као и задовољавајуће високе алфа коефицијенте за подскеле (0,73–0,80). Просечан тест-ретест коефицијент ($\rho = 0,82$) показао је стабилну поузданост током времена. За разлику од основне, српска верзија издвојила је шест типова темперамента: депресивни, циклотимични, хипертимични, иритабилни, анксиозно-когнитивни и анксиозно-соматски. У српској верзији анксиозни темперамент је раздвојен на когнитивну и соматску компоненту. Екстерна валидација скале показала је високу корелацију са ТСИ-Р скалом темперамента на српској популацији, а потврђена је и валидност са другим скалама личности, депресивности (186).

Скала темперамента (енг. The original Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego Scale, TEMPS-A) по принципу самопроцене за испитанике оба пола, српска верзија:

Молимо Вас да пажљиво прочитате следеће тврдње и:

Заокружите Т (тачно) за све ставке које су за Вас тачне и односе се на већи део Вашег живота, или Н (нетачно) за све остале који се не односе на Вас и већи део Вашег живота.

Дакле, заокружите опцију која најбоље описује начин како се обично понашате или осећате, а не како се осећате у овом тренутку.

1. Т Н Ја сам тужна, несрећна особа.
2. Т Н Људи ми говоре да не могу да увидим позитивну страну ствари.
3. Т Н Мислим да ствари често крену на лоше.
4. Т Н Одувек доживљавам само неуспехе.
5. Т Н Људи ми говоре да сам често песимистичан и да заборавим претходне срећне периоде.
6. Т Н Ја сам по природи незадовољна особа.
7. Т Н Доста се жалим.
8. Т Н Имам нагле промене расположења и енергије.
9. Т Н Моје расположење и енергија су или високо или ниско, ретко између.
10. Т Н Расположење ми се често мења без разлога.
11. Т Н Стално ми се дешава да сам час пун енергије, а час тром и успорен.
12. Т Н Осећања ми често варирају од претераног самопоуздања до несигурности у себе.
13. Т Н Често ми се чини да сам час дружељубив, а час повучен у односима с другима.
14. Т Н Понекад ми се ствари око мене чине пуне живота, а понекад сиве и беживотне.

15. Т Н Имам велику веру у себе.
16. Т Н Често ми се јављају сјајне идеје.
17. Т Н Могу да извршим много задатака, а да се чак и не уморим.
18. Т Н Дobar сам на речима и умем да убедим и инспиришем друге.
19. Т Н Волим да учествујем у новим пројектима, иако су ризични.
20. Т Н Једном када решим да остварим нешто, ништа ме не може зауставити.
21. Т Н Потпуно сам опуштен, чак и са људима које једва познајем.
22. Т Н Када се не слажем са неким, могу да уђем у жучну расправу са том особом.
23. Т Н Много критикујем друге.
24. Т Н Често се толико разбесним да сам у стању да поразбијам све око себе.
25. Т Н Када сам љут, могао бих да се потучем.
26. Т Н Када сам љут, лако одбрусим људима
27. Т Н Волим да задиркујем људе, чак и оне које једва познајем.
28. Т Н Мој заједљив хумор ми понекад ствара проблеме.
29. Т Н Могу толико да се разбесним да бих могао тада да повредим некога.
30. Т Н Откад памтим, ја сам неко ко брине.
31. Т Н Увек се бринем због свакодневних ствари које други сматрају неважним.
32. Т Н Не могу да престанем да бринем.
33. Т Н Много људи ми је рекло да не бринем толико.
34. Т Н Када неко касни кући, имам страх да му се догодила нека несрећа.
35. Т Н Често размишљајем о томе да чујем лоше вести о неком члану своје породице.
36. Т Н Када сам под стресом, руке ми често подрхтавају.
37. Т Н Често ми се узнемири стомак кад сам нервозан.
38. Т Н Када сам нервозан, дешава се да добијем пролив.
39. Т Н Када сам нервозан, често осећам мучнину.
40. Т Н Када сам нервозан, идем чешће у тоалет.
41. Т Н Лако добијам главобољу кад сам под стресом.

Б. Статистичка обрада података

За статистичку обраду резултата ће бити коришћен статистички програм *SPSS 20.0* (SPSS Inc., Chicago, Illinois, US). Пре статистичке обраде података прво је била испитана правилност расподеле добијених вредности. За статистичку обраду података коришћене су мере дескриптивне статистичке методе за континуиране варијабле: мере варијабилитета (стандардна девијација), минимална и максимална вредност. Категоријалне варијабле биће приказане као апсолутни и релативни бројеви. Проверу нормалности расподеле континуираних варијабли радили смо применом коефицијента варијације и тестовима: Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk-ов. За тестирање хипотезе средњих вредности континуалних варијабли које имају нормалну расподелу коришћени су Студентов t – тест за независне узорке и за тестирање разлике између две групе, а за поједине разлике између три или више група коришћена је ANOVA са ТС тестом (једносмерна анализа варијансе) односно алтернативни непараметријски тестови за резултате који не прате нормалну расподелу, за поређење између две групе Mann-Whitney-U тест и за поређење између три или више група Крускал-Валисов (Kruskal-Wallis) тест. Метод корелационе анализе и одређивање степена корелације је такође коришћен. За испитивање статистичке значајности повезаности коришћен је Пирсонов (Pearson) коефицијент линеарне корелације. Када дистрибуција вредности обележја не испуњава захтеве нормалне расподеле, коришћен је Спирманов (Spearman) коефицијент корелације. Кси квадрат тест коришћен је за тестирање хипотезе о разлици учесталости категоријских варијабли. Резултати су сматрани статистички значајним ако је p био мањи од 0,05%. Добијени резултати истраживања приказани су табеларно и графички.

РЕЗУЛТАТИ

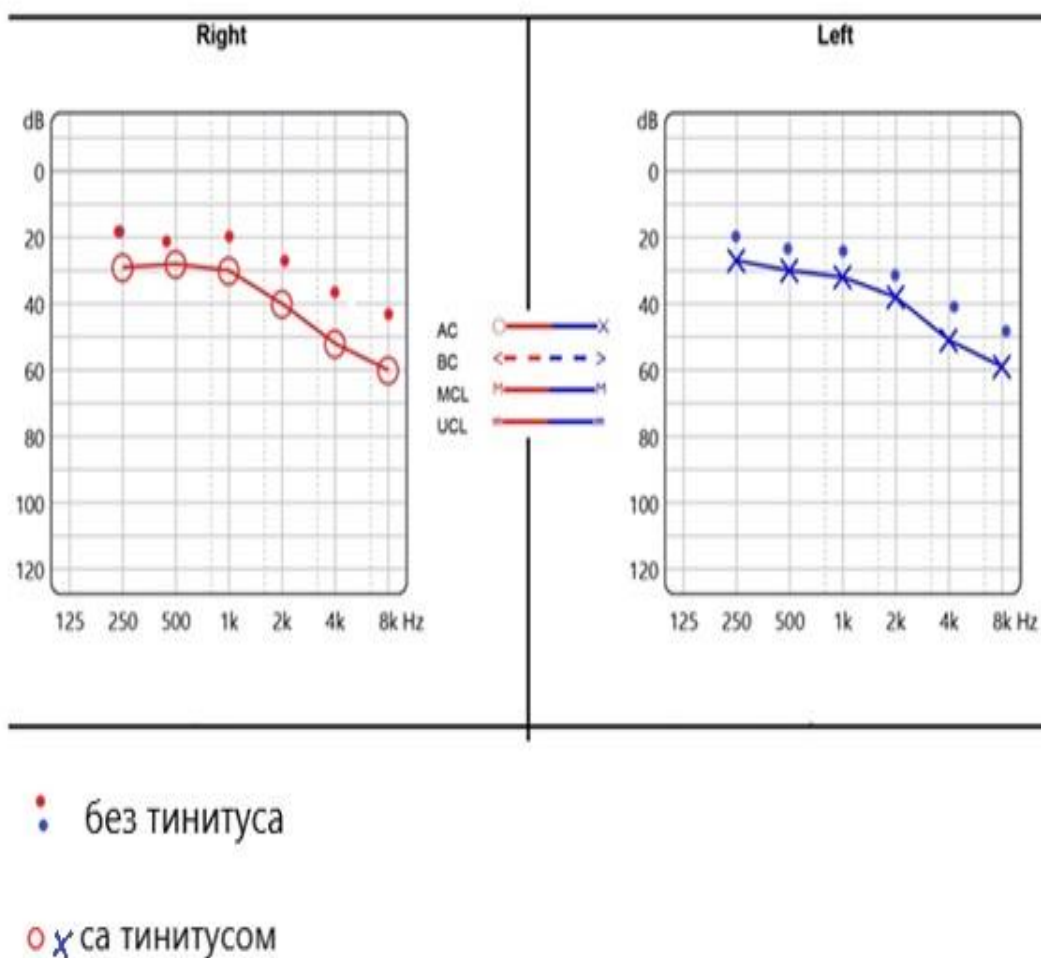
У првом деу рада испитивали смо аудиолошке карактеристике испитиване популације, јачину и дужину тинитуса. На табели 1. приказана је старост испитиваних група и расподела према полу.

Табела 1 Пол и старост код испитиване групе са тинитусом

Број пацијената			Старост	Мушки пол	Женски пол
117	Испитивана група	Средња вр.	60	61	56
		Стан. девијација	13		
		Минимум	23	52,1%	47,8%
		Максимум	85		
88	Контролна група	Средња вр.	59	42	46
		Стан. девијација	13,9		
		Минимум	29	47,7%	52,3%
		Максимум	80		

Просечан губитак слуха за десно уво износио је 24,68% и за лево 25,88%. Укупни губитак слуха износио је 20,68% израчунат коришћењем таблица по ФС. У контролној групи просечан губитак слуха за десно уво 21% за лево 24%. Укупни губитак слуха по ФС износи 29,2%.

Компоновани аудиограм добијен рачунањем просечних вредности фреквенција



Слика 6 Компоновани аудиограм код особа са тинитусом

Поређење просечног прага слуха између две суседне фреквенције приказано је на табели 2. Коришћен је упарени t-тест, како бисмо видели да ли постоји разлика у прагу слуха између суседних фреквенција. У другом делу табеле поредили смо и прагове слуха код особа са тинитусом и без њега (контрола), тј. да ли постоји разлика у прагу слуха код испитиване и контролне групе. Ради детаљније анализе у испитиваној групи (са тинитусом) издвојили смо још јену групу – група особа са тинитусом и оштећењем слуха.

Ту група – све особе са тинитусом

К група – контролна група

То – особе са тинитусом које имају оштећење слуха

Табела 2 Статистичке вредности добијене поређењем прага слуха између две суседне фреквенције и поређењем прага слуха на свакој фреквенцији између особа са тинитусом и без њега

Упарени t тест							
Фреквенција		250–500 Hz	500– 1000 Hz	1000– 2000 Hz	2000–4000 Hz	4000–8000 Hz	
Ту група	Лево	0,150	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	
К група		0,421	0,01*	0,012*	0,00*	0,000*	
Ту група	десно уво	0,129	0,01*	0,00*	0,000*	0,001*	
К група		0,05	0,04*	0,00*	0,001*	0,429	
Независни t тест							
Фреквенција		250 Hz	500 Hz	1000 Hz	2000 Hz	4000 Hz	8000 Hz
Ту+К	Лево	0,72	0,76	0,85	0,43	0,1	0,2
То+К	Лево	0,00*	0,00*	0,00*	0,00*	0,00*	0,00*
Ту+К	Десно	0,08	0,35	0,32	0,13	0,02	0,08
То+К	Десно	0,00*	0,00*	0,01*	0,00*	0,00*	0,00*

* $p < 0,05$, вероватноћа да је веза статистички значајна

Проучавање тинитуса изнедрило је бројне скале за мерење јачине тинитуса, јачине патње али код нас засада нема преведених скала. Засада за мерење тинитуса можемо користити само општу визуелно-аналогну скалу и евентуално дужину трајања тинитуса. Проучавали смо и да ли постоји веза између јачине и дужине тинитуса. Такође поредили смо и средње вредности скорова ВАС-а и дужине трајања тинитуса на левом и десном уву.

У табели 3 приказане су вредности јачине тинитуса мереног визоаналогном скалом и дужине тинитуса изражене у годинама.

Табела 3 Вредности јачине тинитуса мереног ВАС-ом и дужине тинитуса у испитиваној групи

	ВАС лево	ВАС десно	р вредност	Дужина лево	Дужина десно	р вредност
Средња вредност	5,24	4,83	0,08	4,298	3,942	0,377
Медијана	5,00	5,00		2,000	2,000	
Стандардна девијација	1,969	2,024		5,0710	4,7273	
То	5,13	4,51	0,00	4,5	4,04	0,193
Ту-То	3,75	4,75	0,246	1,67	2,83	0,363

ВАС лево – вредности визуелно-аналогне скале лево

ВАС десно – вредности визуелно-аналогне скале десно

*р статистичке вредности упареног т теста ($p < 0,005$ – веза је статистички значајна)

Методом корелационе анализе поредили смо јачину (мереног ВАС-ом) тинитуса за свако уво понаособ са губитком слуха на свим фреквенцијама. Резултати су приказани на табели 4. Из испитиване групе смо издвојили групу особа са тинитусом које имају оштећење слуха. (особе које немају оштећење слуха – јачина њиховог тинитуса није везана за слух, па њих нисмо посматрали одвојено од укупне групе).

Ту - укупан број пацијената са тинитусом

То - особе са тинитусом које имају оштећење слуха

Табела 4 Коефицијент корелације добијен поређењем вредности прага слуха и јачине тинитуса мереног ВАС-ом код особа са тинитусом и код особа са тинитусом које имају оштећење слуха

Коефицијент корелације								
	Праг слуха	250 Hz	500 Hz	1000 Hz	2000 Hz	4000 Hz	8000 Hz	Просечан губитак слуха
Ту	Десно уво	0,33	0,31	0,25	0,28	0,214	0,21	0,42
Р		0,015	0,02*	0,68	0,04*	0,147	0,13	0,001*
То		0,37	0,35	0,28	0,32	0,27	0,29	0,46
Р		0,008*	0,014*	0,051*	0,02*	0,06	0,04*	0,001*
Ту	Лево уво	0,27	0,29	0,325	0,396	0,316	0,365	0,31
Р		0,046*	0,03*	0,017*	0,003*	0,02*	0,007*	0,014*
То		0,24	0,27	0,31	0,39	0,29	0,35	0,34
Р		0,08	0,55	0,03*	0,006*	0,04*	0,014*	0,014*

Ту – Све особе са тинитусом (испитивана група)

То – Особе са тинитусом које имају оштећење слуха

* р статистичке вредности добијене поређењем испитиваних група ($p \leq 0,005$ вредност је статистички значајна).

Методом корелационе анализе поредили смо дужину (мерено у годинама) тинтуса за свако уво понаособ са губитком слуха на свим фреквенцијама. Резултати су приказани на табели 4. Испитивану групу смо подели на две групе:

Ty - укупан број пацијената са тинитусом

To - особе са тинитусом које имају оштећење слуха

Табела 5 Коефицијент корелације добијен поређењем вредности прага слуха и дужине тинтуса за оба ова

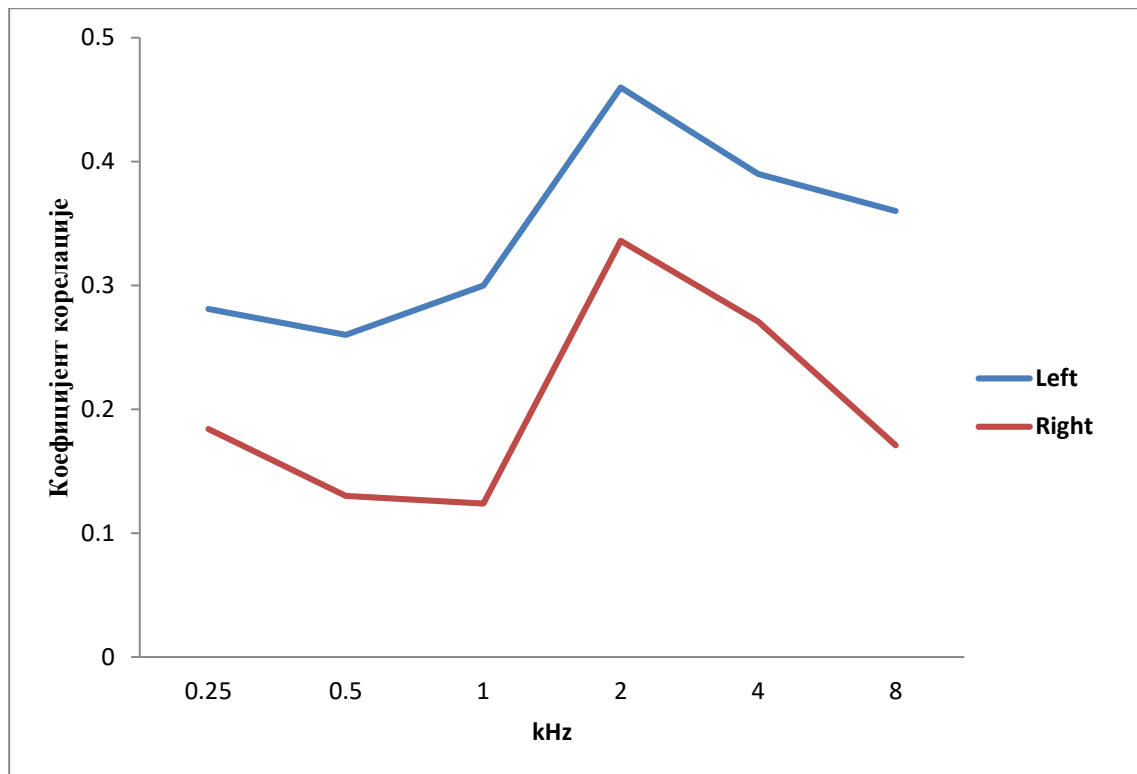
		Пирсонов и Спирманов коефицијент корелације						
	Праг слуха	250 Hz	500 Hz	1000 Hz	2000 Hz	4000 Hz	8000 Hz	Просечан
Ty	Лево	0,24	0,21	0,26	0,39	0,39	0,35	0,28
P		0,06	0,09	0,04*	0,002*	0,002*	0,006*	0,001*
To		0,19	0,16	0,21	0,35	0,35	0,3	0,1
P		0,17	0,24	0,11	0,009*	0,001*	0,026*	0,03*
Ty	Десно	0,12	0,08	0,06	0,24	0,27	0,27	0,26
P		0,36	0,55	0,66	0,06	0,03	0,03*	0,04*
To		0,23	0,05	0,03	0,22	0,20	0,15	0,25
P		0,09	0,7	0,83	0,1	0,15	0,27	0,06

Ty – Све особе са тинитусом (испитивана група)

To – Особе са тинитусом које имају оштећење слуха

*p статистичке вредности добијене поређењем испитиваних група ($p \leq 0,005$ вредност је статистички значајна)

Графички приказ коефицијената корелације поређењем јачине тинитуса и степена губитка слуха приказан је на графикаону 1.



Графикон 1. Графички приказ коефицијента корелације добијеног поређењем јачине тинитуса и степена губитка слуха за лево и десно уво на мереним фреквенцијама

У другом делу рада проучавали смо кардиоваскуларни коморбидитет код особа са тинитусом. Социодемографске карактеристике дате су у табели 6.

Табела 6 Демографске карактеристике испитиване групе

	Испитивана група (n = 80)	Контролна група (n = 43)
Мушки пол	41	17
Женски пол	39	26
Старост (средња вредност)	59,81	59,58
Старост (медијана)	61	63
SD	13,07	13,9
Старост (минимум)	23	29
Старост (максимум)	85	80

Поређење групе са тинитусом и групе без тинитуса коришћењем Кси квадрат теста приказано је у табели 6. За израчунавање статистичке вредности коришћен је Кси квадрат тест.

Табела 7 Учесталост коморбидитета у групи са тинитусом и без њега

	Испитивана група	%	Контролна група	%	χ^2 квадрат*
Укупно	80		43		
Са хипертензијом	43	54	22	51	0,93
Без хипертензије	37	46	21	49	
Са дијабетом	13	16	7	16	1,00
Без дијабета	67	84	36	84	
Са аритмијом	15	19	15	34	0,77
Без аритмије	65	81	20	66	
Са коморбидитетом	46	57,2	34	65	0,53
Без коморбидитета	28	42,5	15	35	

* $p < 0,05$ – разлика добијена поређење учесталости између испитиване групе и контролне за сваку варијаблу (хипертензију, дијабетес и аритмију) статистички је значајна.

Хтели смо да видимо да ли у групи са тинитусом постоје аудиолошке разлике између особа са коморбидитетима и без њих.

Табела 8. Поређење прага слуха на свакој фреквенцији код пацијената са коморбидитетима и без њих, уз коришћење Independent Samples теста и Mann Whitney теста

Тинитус	фреквенција	250 Hz	500 Hz	1000 Hz	2000 Hz	4000 Hz	8000 Hz	Просечан	Укупан
	Има/нема коморбидитет								
Испитивана група	Лево	0,08	0,09	0,03*	0,18	0,17 ¹	0,02 ¹	0,03	0,1
	Десно	0,057	0,04*	0,09	0,05	0,1 ¹	0,03 ¹	0,000*	
Контролна група	Лево	0,22	0,21	0,18	0,18	0,19 ¹	0,22 ¹	0,73	0,15
	Десно	0,06	0,22	0,1	0,02*	0,01 ¹	0,051 ¹	0,09	

* $p < 0,05$ – разлика добијена поређењем групе са коморбидитетом и без њега у испитиваној и контролној групи коришћењем независни т-тест и Ман-Витнијевог теста статистички је значајна

¹ Ман-Витнијев тест

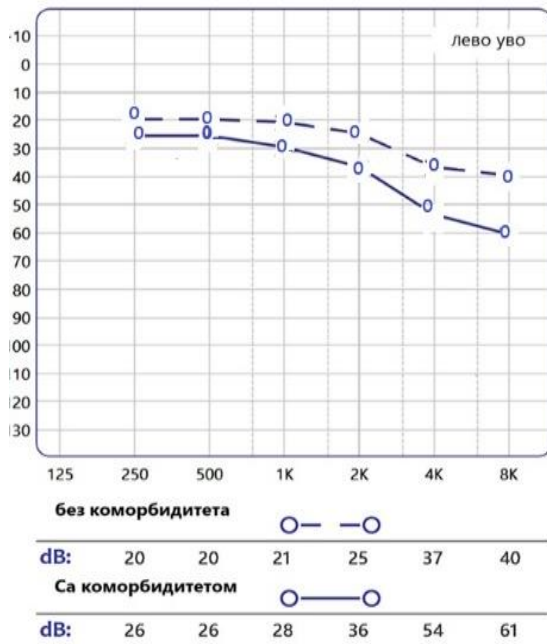
Разлике у прагу слуха између левог и десног ува код особа са коморбидитетом и без њега приказане су у табели 9.

Таб. 9. Разлике у прагу слуха између левог и десног ува код особа са коморбидитетом и без њега у испитиваној групи добијене коришћењем упареног т теста

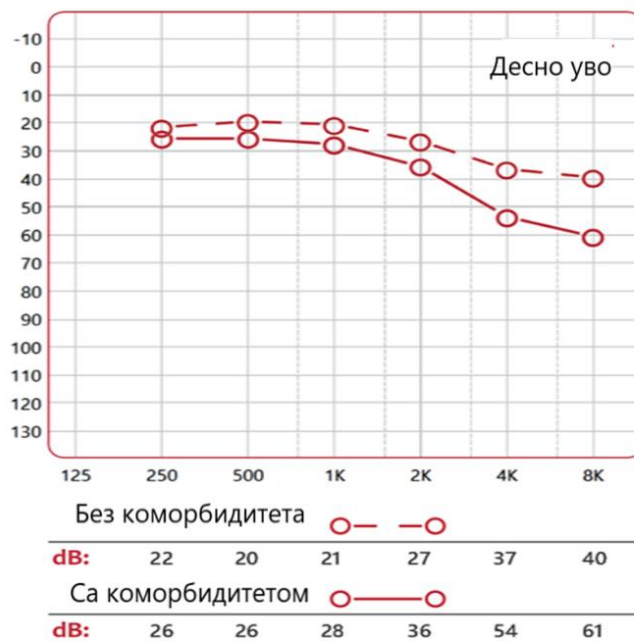
Губитак слуха	Просечан слух	250 Hz	500 Hz	1000 Hz	2000 Hz	4000 Hz	8000 Hz	
Има коморбидитет	0,57	0,83	0,46	0,68	0,61	0,8	0,9	
Нема коморбидитет	0,19	0,43	0,98	0,84	0,17	0,73	0,9	

* $p < 0,05$ – разлика добијена поређењем групе са коморбидитетом и без њега у испитиваној и контролној групи коришћењем Independent Samples теста и Ман-Витнијевог теста статистички је значајна

Компоновани аудиограми код испитиване групе у зависности да ли имају или немају коморбидитет приказани су на сликама 7. и 8.



Слика 7. Аудиограм левог ува код особа са тинитусом са коморбидитетом и без њега



Слика 8. Аудиограм десног ува код особа са тинитусом са коморбидитетом и без њега

У испитиваној популацији мерили смо укупни холестерол у крви и ниво триглицерида у крви. Поређен је ниво ових параметара између испитиване и контролне групе са тинитусом и без њега коришћењем независног т теста (*Independent Samples T Test*). Поред тога, коришћењем т теста (*One Sample T Test*) одређен је ниво ових параметара у односу на њихове просечне вредности у крви које су за холестерол 5,17 а за триглицериде 1,60.

Табела 10. Статистичке вредности добијене поређењем вредности холестерола и триглицерида у серуму код особа са тинитусом и без њега (независни т тест), као и поређењем вредности холестерола и триглицерида код испитиване и контролне групе у односу на особе са нормалним вредностима ових параметара у нашој популацији (т тест о средњој вредности).

Анализа	Група	Средња вредност	Референтне вредности	Независни т тест	Т тест о средњој вредности
Холестерол	Испитивана група	6,02	6,1	0,114	0,02*
	Контролна група	5,68	1,2		0,008*
Триглицериди	Испитивана група	1,97	2,71	0,253	0,274
	Контролна група	1,55	0,8		0,737

* $P < 0,05$ (вредности т теста мање од 0,05 указују да постоји статистички значајна разлика)

Испитиван је степен ангиопатије на крвним судовима очног дна. Коришћена је Keith-Wagener-Barker (KWB) класификација. У табели 11 је приказана расподела болесника према степену ангиопатије у испитиваној и контролној групи, као и средње вредности степена ангиопатије у обе групе. За поређење средњих вредности коришћен је независан т тест.

Табела 11. Вредности ангиопатије и статистички резултати добијени поређењем степена ангиопатије у испитиваној и контролној групи

Степен ангиопатије (KWB)	Испитивана група (N = 55)	Контролна група (N = 43)	р вредност
0	16 (29%)	14 (32,5%)	
1	17 (31%)	16 (37,2%)	
2	16 (29%)	11 (25,6%)	
3	6 (11%)	2 (4,7%)	
Средња вредност степена ангиопатије	1,22	1,02	0,387

$P < 0,05$ (вредности т теста мање од 0,05 указују да постоји статистички значајна разлика у вредностима степена ангиопатије на очном дну између испитиване и контролне групе).

У табели 12 приказан је однос (корелација) степена ангиопатије и губитка слуха на оба ува у испитиваној и контролној групи.

Табела 12. Вредности Пирсоновог (Спирмановог) коефицијента корелације добијене упоређивањем губитка слуха и степена ангиопатије на очном дну код особа са тинитусом и без њега

Праг слуха (Hz)		250	500	1000	2000	4000	8000	Просечан губитак слуха на једном уву	Укупни губитак слуха
Лево уво	Испитивана група	0,31	0,35	0,25	0,24	0,23 ^s	0,25 ^s	0,16	0,11
	p	0,02	0,008	0,06	0,07	0,085	0,05	0,21	0,43
	Контролна група	0,37	0,31	0,34	0,37	0,53	0,54	0,25	0,51
	p	0,04	0,05	0,03	0,02	0,00	0,00	0,11	0,001
Десно уво	Испитивана група	0,13 ^s	0,133	0,07	0,07	0,16 ^s	0,17	0,04	0,11
	p	0,32	0,32	0,62	0,59	0,22	0,19	0,77	0,43
	Контролна група	0,53	0,53	0,58	0,62	0,72	0,73	0,53	0,51
	p	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,001

*P <0,05 (статистичке вредности теста мање од 0,05 указују да постоји статистички значајна веза између испитиваних варијабли: губитка слуха и степена ангиопатије, и вредности коефицијента корелације између варијабли)

^s Spearman's correlation coefficient (Спирманов коефицијент корелације)

У самој испитиваној групи поредили смо оне са тинитусом који имају коморбидитет и оне који немају коморбидитет (таб. 13):

Табела 13. Вредности Пирсоновог (Спирмановог) коефицијента корелације добијене упоређивањем губитка слуха и степена ангиопатије у испитиваној групи

Праг слуха (Hz)		250	500	1000	2000	4000	8000	Просечан губитак слуха на јдном уву	Укупни губитак слуха
Лево Уво	Коморбидитет присутан	0,26	0,31	0,2	0,19	0,13 ^s	0,13 ^s	0,55	0,07
	P	0,05 3	0,02	0,14	0,17	0,35	0,35	0,75	0,861
	Нема коморбидитета	0,32	0,32	0,34	0,32	0,54	0,56 ^s	0,34	0,51
	P	0,03	0,04	0,02	0,01	0,00	0,00	0,77	0,00
Десно уво	Коморбидитет присутан	0,06 ^s	0,07	0,003	- 0,006	0,03 ^s	- 0,02	- 0,02	0,07
	P	0,56	0,79	0,7	0,46	0,82	0,54	0,99	0,861
	Без коморбидитета	0,53	0,52	0,58	0,63	0,73	1,00	0,53	0,51
	P	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

$p < 0,05$ (статистичке вредности теста мање од 0,05 указују да постоји статистички значајна веза између испитиваних варијабли: губитка слуха и степена ангиопатије, и вредности коефицијента корелације између варијабли)

^s Spearman's correlation coefficient (Спирманов коефицијент корелације)

У табели 14 приказане су вредности јачине и дужине тинитуса на левом и десном уву код особа са коморбидитетом и без њега.

Таб. 14. Јачина и дужина тинитуса на левом и десном уву код испитиване групе код особа са коморбидитетом и без њега.

	ВАС лево	ВАС десно	р вредност (Независни тест)	Дужина лево	Дужина десно	р вредност (Независни т тест)
Има коморбидитет	5,28	4,59	0,04	5,03	4,46	0,24
Нема коморбидитет	4,50	4,39	0,83	2,92	3,1	0,69
р вредност (упарени т тест)	0,2	0,73		0,05	0,18	

У трећем делу проучавали смо темперамент особа са хроничним субјективним тинитусом. Демографске карактеристике испитиване групе приказане су у табели 15.

Табела 15. Демографске карактеристике испитиване групе

	Испитивана група (n = 92)	Контролна група (n = 71)
Мушки пол	44	39
Женски пол	48	42
Старост (средња вредност)	59,6	59,31
SD	13,11	14,2

У табели 16 приказане су вредности скорова испитиване и контролне групе:

Табела 16. Средње вредности скорова темперамената у испитиваној и контролној групи и статистичке вредности добијене њиховим поређењем

Темперамент	cyclo	AnxC	Hyper	AnxS	Irrit	Depr	cyclo
Испитивана група (средња вредност)	1,45	2,03	2,12	1,11	0,67	0,53	1,45
р вредност	0,55	0,98	0,43	0,83	0,18	0,81	0,55
Контролна група (средња вредност)	1,62	2,02	1,94	1,15	0,47	0,57	1,62

* $p < 0,05$ (статистичке вредности теста мање од 0,05 указују да постоји статистички значајна веза између испитиваних варијабли)

Афективни темпераменти: Cyclo – циклотимични; AnxC – анксиозни когнитивни; Hyper – хипертимични; AnxS – анксиозни соматски; Irrit – иритабилни; Depr – депресивни.

У табели 17 приказане су вредности скорова афективног темперамента у испитиваној и контролној групи код мушког и женског пола. За поређење средњих вредности коришћен је независни т-тест или Ман-Витнијев тест, у зависности тога да ли је расподела нормална.

Табела 17. Просечне вредности скорова афективног темперамента мушког и женског пола у испитиваној и контролној групи.

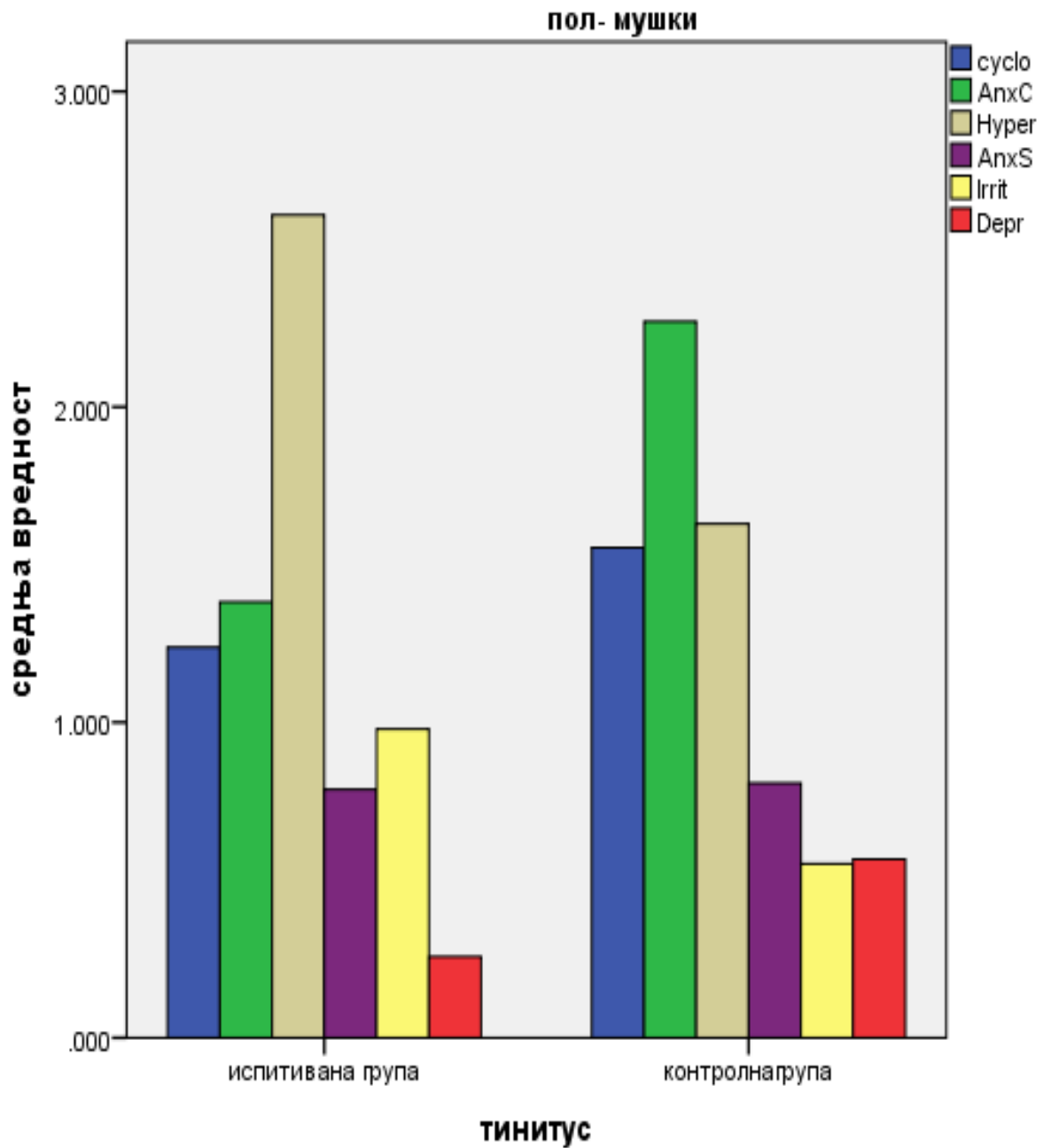
TEMPS-A	Cyclo	AnxC	Hyper	AnxS	Irrit	Depr
Мушки						
Испитивана група (n = 44)	1,23	1,38	2,6	0,78	0,98	0,26
Контролна група (n = 39)	1,55	2,27	1,63	0,81	0,68	0,55
р вредност	0,51	0,06	0,005*	0,95	0,96	0,56
Женски						
Број пацијената	48 (42)	48 (42)	48 (42)	48 (42)	48 (42)	48 (42)
Испитивана група (n = 48)	1,64	2,59	1,68	1,39	0,39	0,76
Контролна група (n = 42)	1,67	1,86	2,14	1,38	0,41	0,57
р вредност	0,92	0,02*	0,09 ¹	0,97	0,89	0,41

* $p < 0,05$ (статистичке вредности теста мање од 0,05 указују да постоји статистички значајна веза између испитиваних варијабли)

Афективни темпераменти: Cyclo – циклотимични; AnxC – анксиозни когнитивни; Hyper – хипертимични; AnxS – анксиозни соматски; Irrit – иритабилни; Depr – депресивни.

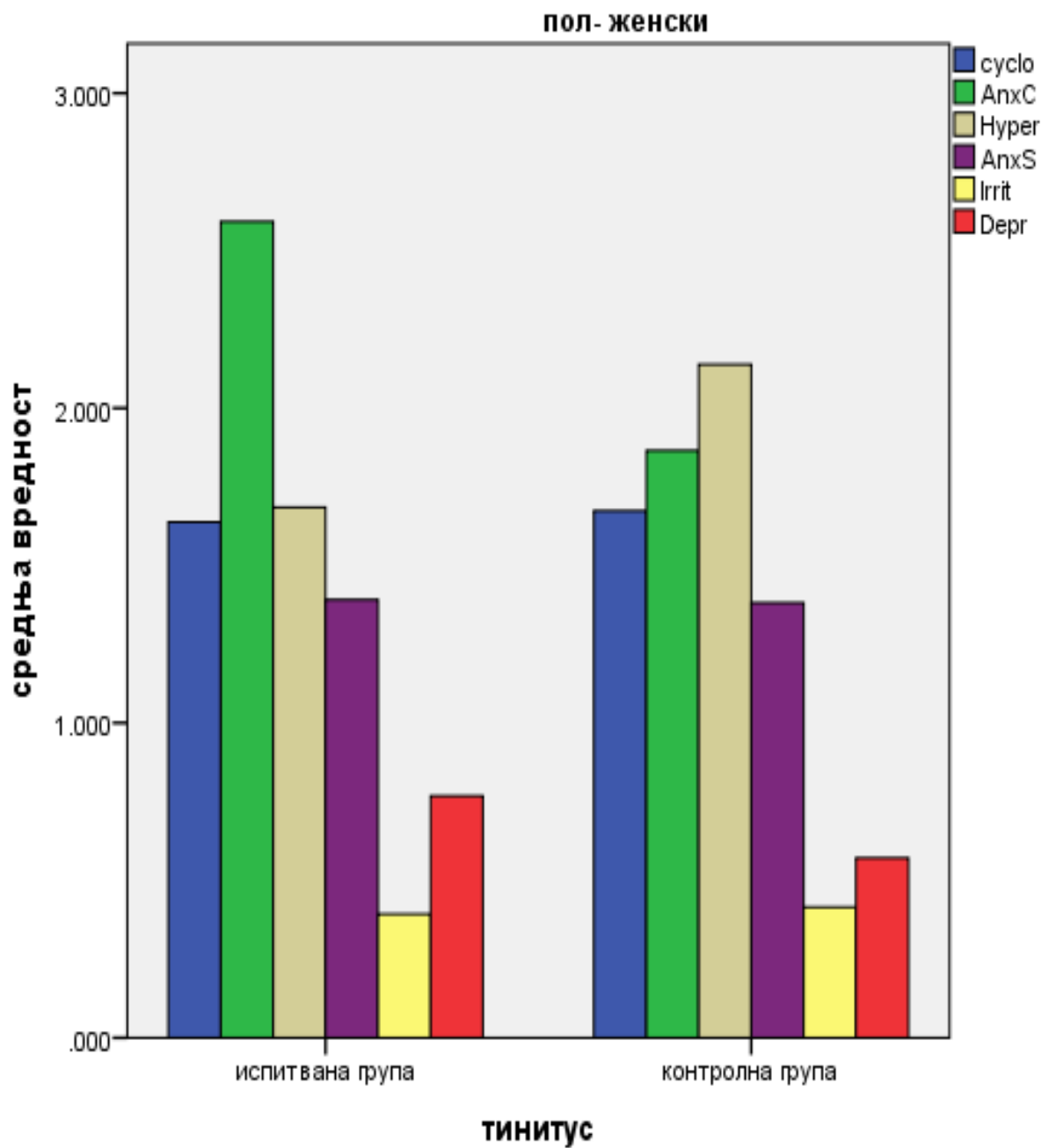
1 – Ман-Витнијев тест

Графички приказ вредности скорова темперамената код мушког пола дат је на следећем графикону:



Графикон 2. Графички приказ скорова темперамената код мушког пола

Графички приказ вредности скорова темперамената код женског пола дат је на следећем графикону:



Графикон 3. Графички приказ скорова темперамената код женског пола

У табели 18 приказали смо резултате просечних скорова темперамента у групама у зависности од оштећења слуха код испитиване и контролне групе.

Табела 18. Доминантни скор афективног темперамента у зависности од губитка слуха у испитиваној и контролној групи

Темперамент		Губитак слуха (коришћен FS метод)				Анова
		0%	<10%	11%–30%	>30%	
Cyclo	Испитивана	0,89	1,46	1,58	1,57	0,41
	Контролна	1,02	1,71	0,22	1,31	0,56
	p	0,76	0,41	0,27	0,63	
AnxC	Испитивана	0,46	2,45	1,72	3,64	0,018
	Контролна	0,23	2,2	2,01	1,60	0,24
	p	0,4	0,06	0,56	0,049	
Hyper	Испитивана	2,51	2,03	2,37	0,84	0,12
	Контролна	2,01	2,11	1,52	2,13	0,78
	p	0,32 ¹	0,31 ¹	0,056 ¹	0,01 ¹	
AnxS	Испитивана	1,46	1,16	1,08	0,92	0,69
	Контролна	1,07	1,04	1,41	1,08	0,72
	p	0,91	0,39	0,48	0,42	
Irrit	Испитивана	0,83	0,66	0,66	0,38	0,39
	Контролна	0,36	0,45	0,52	0,52	0,57
	p	0,03	0,01	0,73	0,63	
Depr	Испитивана	0,32	0,39	0,35	1,47	0,02
	Контролна	0,17	0,94	0,54	0,42	0,97
	p	0,4	0,31	0,96	0,04	

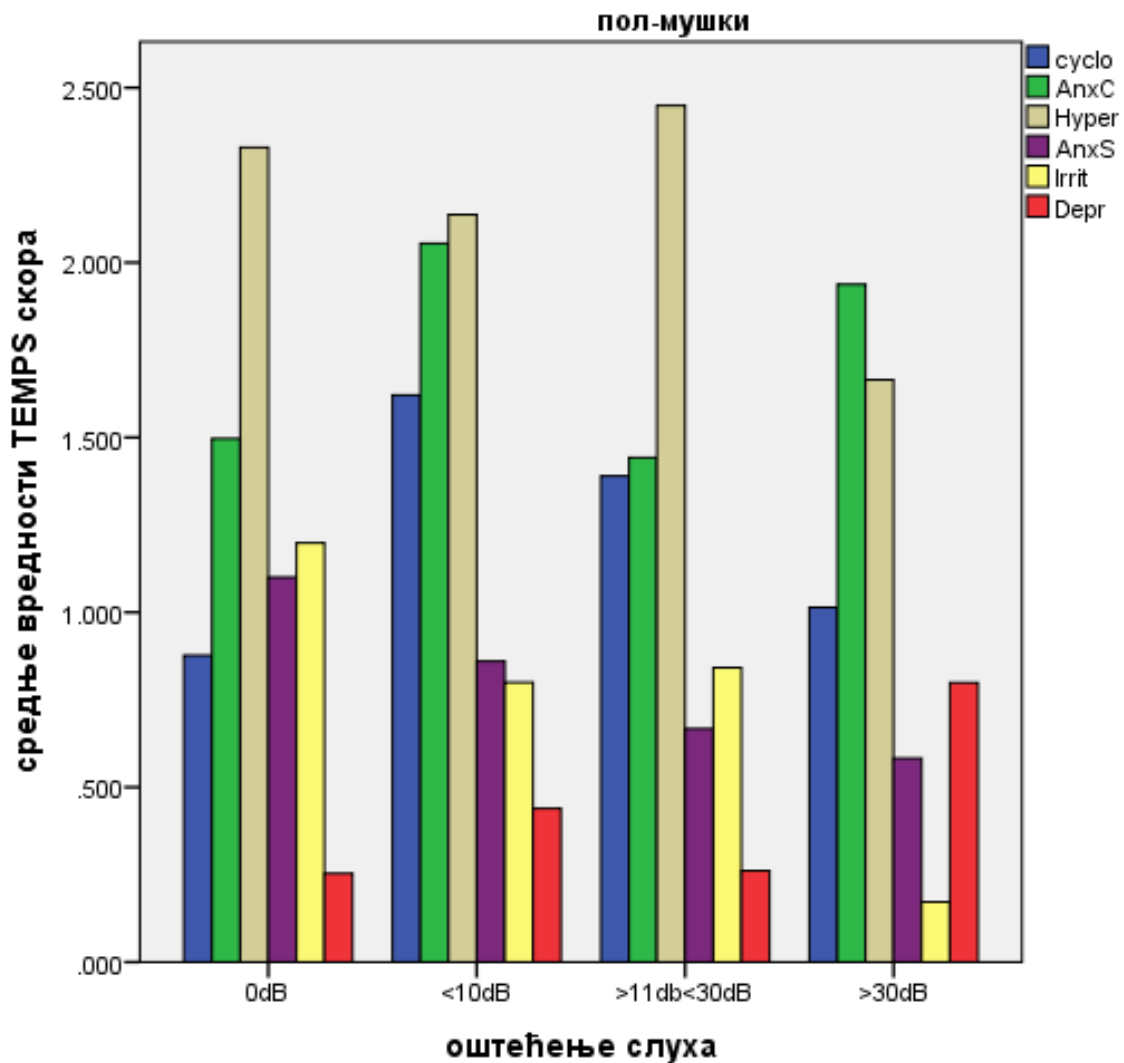
Афективни темпераменти: Cyclo – циклотимични; AnxC – когнитивни анксиозни; Hyper – хипертимични; AnxS – соматски анксиозни; Irrit – иритабилни; Depr – депресивни; FS – Фовлер-Сабиновој (Fowler Sabine) методи.

¹ Ман-Витнијев тест (мушко-женски)

ANOVA test (0% vs. <10% vs. 11%–30% vs. >30%)

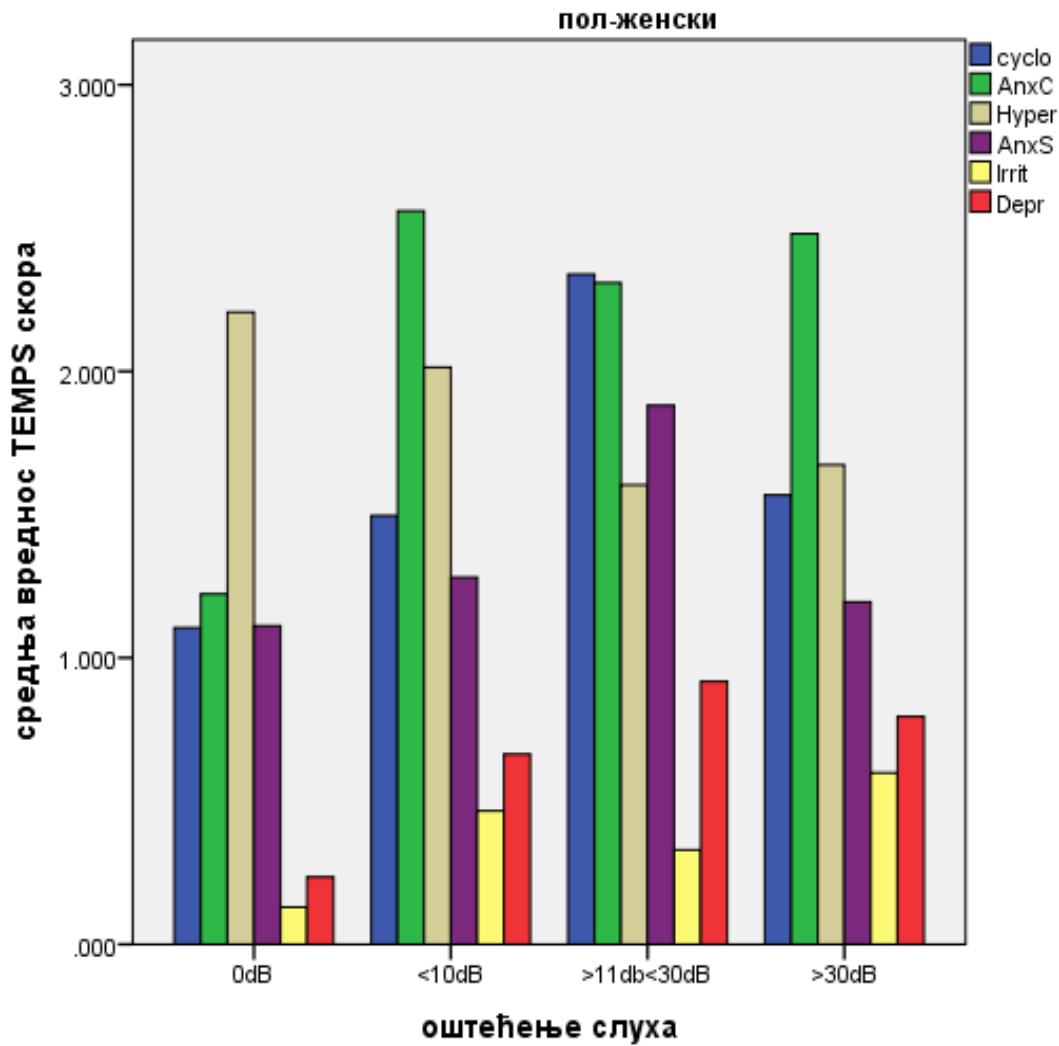
* $p < 0,05$ (статистичке вредности теста мање од 0,05 указују да постоји статистички значајна веза између испитиваних варијабли).

На следећем дијаграму су приказане вредности скорова темперамента код испитиване групе у зависности од оштећења слуха код мушког пола.



Графикон 4. Вредности скорова темперамента код испитиване групе у зависности од оштећења слуха код особа мушког пола

Вредности скорова темперамента код испитиване групе у зависности од оштећења слуха код женског пола приказане су на дијаграму испод.



Графикон 5. Вредности скорова темперамента код испитиване групе у зависности од оштећења слуха код особа женског пола.

У табели 19 приказане су статистичке вредности добијене поређењем скорова тамперамента посебно за сваки пол између испитиване и контролне групе, у зависности од оштећења слуха.

Таб. 19. Резултати Независног т теста и Ман-Витнијевог теста за сваки пол понаособ између испитиване и контролне групе

Темперамент	Пол	Губитак слуха (коришћен FS метод)			
		0%	<10%	11%–30%	>30%
Cyclo	Мушки	0,68	0,85	0,91	
	Женски	0,55	0,36	0,26	0,28
AnxC	Мушки	0,56	0,55	0,38	
	Женски	0,06	0,03*	0,89	0,007*
Hyper	Мушки	0,05 ¹	0,29 ¹	0,01 ^{1*}	0,05 ^{1*}
	Женски	0,38 ¹	0,8 ¹	0,05 ¹	0,58 ¹
AnxS	Мушки	0,02*	0,01*	0,8	
	Женски	0,7	0,94	0,63	
Irrit	Мушки	0,57	0,03	0,8	
	Женски	0,05*	0,09	0,51	0,35
Depr	Мушки	0,32	0,01	0,64	
	Женски	0,13	0,66	0,87	0,001

Афективни темпераменти: Cyclo – циклотимични; AnxC – когнитивни анксиозни; Hyper – хипертимични; AnxS – соматски анксиозни; Irrit – иритабилни; Depr – депресивни; FS – Фовлер-Сабинов метод.

¹ Ман-Витнијев тест

* $p < 0,05$ (статистичке вредности теста мање од 0,05 указују да постоји статистички значајна веза између испитиваних варијабли)

У табели 20 приказали смо скорове темперамената у различитим старосним групама.

Табела 20. Доминантни афективни темперамент у различитим старосним групама

Темперамент		Губитак слуха (коришћен FS метод)				Анова
		<45 год.	46<60 год.	61<70 год.	>70 год.	
Cyclo	Испитивана	1,2	1,02	1,51	1,76	0,29
	Контролна	0,0	2,35	1,3	0,53	0,39
	P	0,1	0,8	0,39	0,48	
AnxC	Испитивана	1,53	1,48	2,35	2,18	0,22
	Контролна	0,19	1,96	1,87	1,87	0,60
	P	0,57	0,03*	0,09	0,63	
Hyper	Испитивана	2,17 ¹	2,64 ¹	1,67 ¹	2,01 ¹	0,97
	Контролна	1,2 ¹	3,09 ¹	1,65 ¹	2,56 ¹	0,94
	P	0,1	0,82	0,28	0,48	
AnxS	Испитивана	1,30	1,01	1,63	1,64	0,5
	Контролна	0,00	1,73	1,23	0,63	0,58
	P	0,22	0,76	0,54	0,42	
Irrit	Испитивана	0,84	0,64	0,6	0,73	0,86
	Контролна	0,00	0,00	0,00	2,84	0,25
	P	0,17	0,03*	0,72	0,65	
Depr	Испитивана	0,3	0,26	0,91	0,64	0,08
	Контролна	0,00	0,5	0,58	0,00	0,56
	P	0,22	0,14	0,47	0,03*	

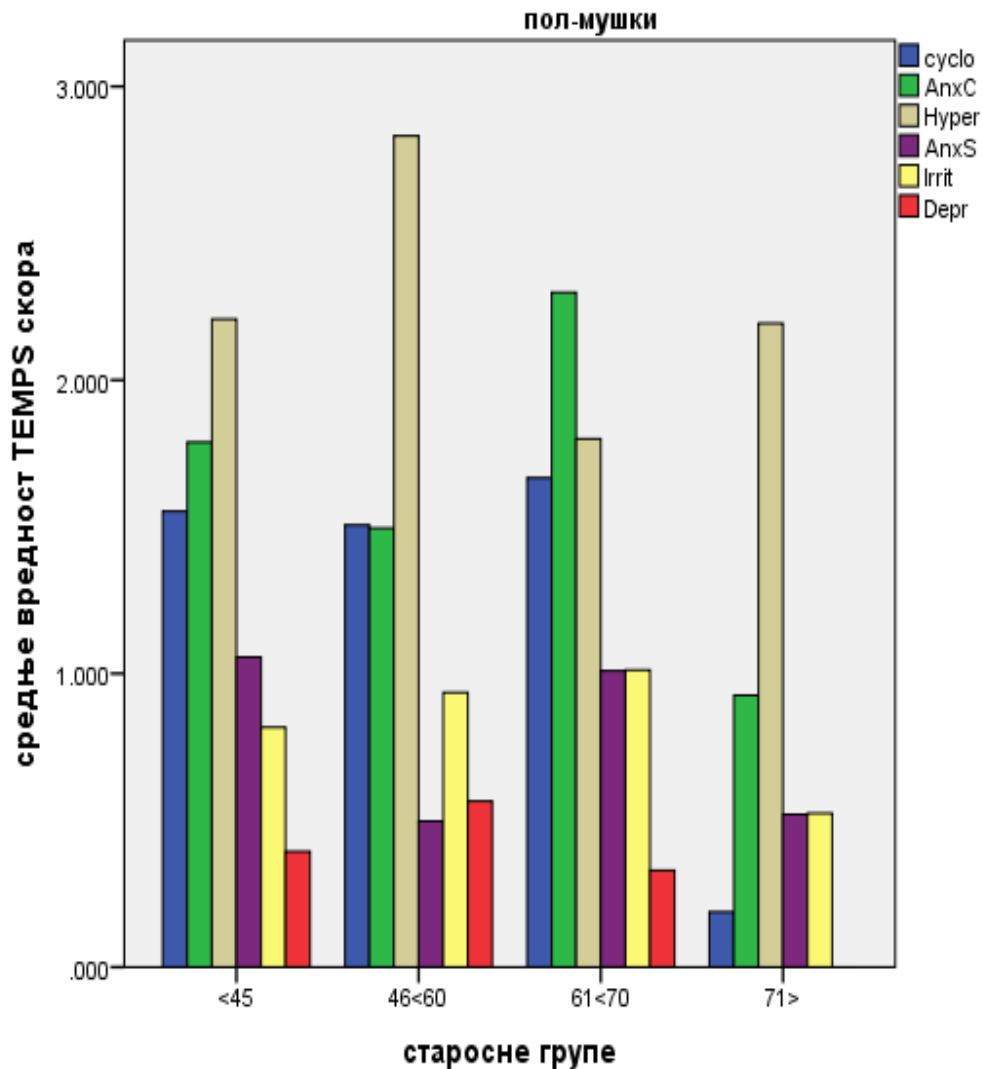
Афективни темпераменти: Cyclo – циклотимични; AnxC – анксиозни когнитивни; Hyper – хипертимични; AnxS – анксиозни соматски; Irrit – иритабилни; Depr – депресивни; FS – Фовлер-Сабинов метод.

¹ Ман-Витнијев тест

ANOVA test (0% вс. <10% вс. 11%–30% вс. >30%)

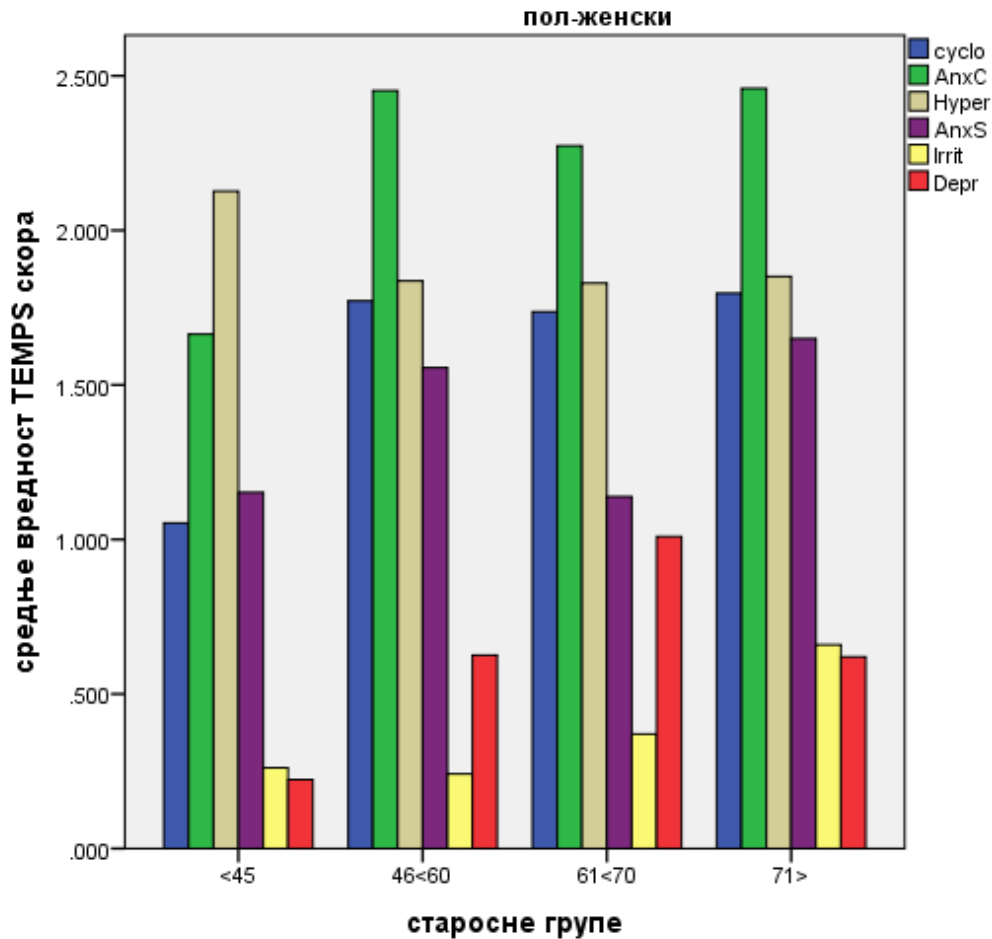
*p<0,05 (статистичке вредности теста мање од 0,05 указују да постоји статистички значајна веза између испитиваних варијабли)

На следећем дијаграмима је приказана расподела вредности скорова темперамента у испитиваној групи код мушког пола у различитим старосним групама:



Графикон 6. Расподела вредности скорова темперамента у испитиваној групи код мушког пола у различитим старосним добима

Расподела вредности скорова темперамента у испитиваној групи код женског пола у различитим старосним групама приказана је на следећем дијаграму:



Графикон 7. Расподела вредности скорова темперамента у испитиваној групи код женског пола у различитим старосним добима.

У табели 21 приказане су статистичке вредности добијене поређењем скорова тамперамента посебно за сваки пол између испитиване и контролне групе, у зависности од година старости

Таб. 21. Резултати Независног т теста и Ман-Витнијевог теста за сваки пол понаособ између испитиване и контролне групе у зависности од година старости

Темперамент	Пол	Губитак слуха (коришћен FS метод)			
		<45 год.	46<60 год.	61<70 год.	>70 год.
Cyclo	Мушки	0,19	0,85	0,63	0,01
	Женски	0,63	0,78	0,41	0,14
AnxC	Мушки	0,17	0,76	0,94	0,07
	Женски	0,19	0,81	0,003	0,93
Hyper	Мушки	0,03 ¹	1,00 ¹	0,54 ¹	0,1 ¹
	Женски	1,00 ¹	0,09 ¹	0,1 ¹	0,7 ¹
AnxS	Мушки	0,76	0,39	0,68	0,05
	Женски	0,67	0,97	0,97	0,97
Irrit	Мушки	0,35	0,29	0,009	0,05
	Женски	0,38	0,88	0,058	0,58
Depr	Мушки	0,11	0,00*	0,54	
	Женски	0,003*	0,86	0,41	0,004*

Афективни темпераменти: Cyclo – циклотимични; AnxC – когнитивни анксиозни; Hyper – хипертимични; AnxS – соматски анксиозни; Irrit – иритабилни; Depr – депресивни; FS – Фовлер-Сабинов метод.

¹ Ман-Витнијев тест

* $p < 0,05$ (статистичке вредности теста мање од 0,05 указују да постоји статистички значајна веза између испитиваних варијабли)

ДИСКУСИЈА

Поред бројних теорија и модела, етиологија и патогенеза хроничног идиопатског тинитуса још није разјашњена. У уводу смо навели бројне моделе, сазнања и претпоставке етиопатогенезе тинитуса. Овом студијом смо хтели да дамо допринос разумевању овог проблема.

Аудиолошки део

У првом делу проучавали смо аудиолошке карактеристика и губитак слуха код особа са ХСТ-ом. Просечна старост испитаника је била 61 година, подједнако су биле заступљене мушка и женска популација. Будући да су овде испитивани само пацијенти који су се јавили због патње изазване зујањем, јер се не јављају лекару сви који имају ову тегобу. Заправо испитивана популација су особе који имају изражене субјективне тегобе, односно код којих те тегобе представљају сметњу или буде сумњу на неку озбиљну болест. Наше истраживање слаже се са другим која износе да је старосни плато особа са тинитусом које су се јавиле лекару између 60 и 75 године (190). Алеф (Alef), Сонг (Song), као и већи број аутора, наводе да је губитак слуха чест ризикофактор за настанак ХСТ-а (17–18). Немају све особе са губитком слуха зујање у ушима, док само 50% пацијената са губитком слуха развије тинитус, укључујући и оне са тешким губитком слуха (191–192). Један део особа са тинитусом (око 10%–20%) нема никаквог оштећења слуха (18–193). Заправо они представљају занимљиву групу за посматрање јер код њих можемо искључити оштећење слуха као ризикофактор. У нашој групи већи део пацијената је имао оштећење слуха, мањи број (10,5%) није имао оштећење слуха, што се слаже са истраживањем Мореса (Mores) (194). Сонг (Song) и Шејт (Shaette) у својим радовима сматрају да све особе са тинитусом имају неко оштећење слуха само конвенционални аудиограм не може да открије свако оштећење слуха (195–196). Шејт налази значајно смањење амплитуде првог та-аса у одговору можданог стабла (АБР) код особа са нормалним слухом и присуством тинитуса, што указује на оштећење синапси између слушних ћелија и слушног живца (197). Филсмајер (Vielsmeier) и Кројцер (Kreuzer) (198) су известили да је 83% пацијената са тинитусом и нормалним слухом имало повишене прагове слуха, тј. више од 15 децибела на једној или више следећих фреквенција (10, 11, 12, 12,5, 14 и 16 КHz). У логинтудиналним студијама није потврђена та констатација (199). У прилог томе, доказано је да је аудиограм, иако даје грубу процену слуха, ипак способан да локализује положај и висину тинитуса (200–201). Аудиограм код особа са тинитусом има стрми нисходни ток. Сматра се да су рубне фреквенције пре нисходног тока, оне након којих се слух релативно нагло погоршава, одговорне за стварање и висину тинитуса. На овим претпоставкама Егермон и Робертс (Eggermont, Roberts) заснивају тонотопски модел реорганизације тинитуса: до тинитуса долази због превелике заступљености неурона подешених на фреквенције на тој аудиометријској ивици (202). Середа (Sereda) и сарадници сматрају да су фреквенције са максималним губитком слуха најјачи предиктор тинитуса. Локализација звука који пацијент перципира потврђује везу између висине тинитуса и максималног губитка слуха, али не и рубне фреквенције (76). На основу овога аутори закључују да је тинитус пре настао као последица хомеостатских механизма, него резултат недовољне бочне инхибиције. Такође студије су показале да аудиометријска стрмост и страна погођеног уха утичу на ово (203–204). У нашем истраживању аудиограм има нисходни ток (41). Фреквенције на којима смо мерили су 250, 500, 1000, 2000, 4000 и 8000 херца према логаритамском моделу који су предложили Фаулер (Fowler EP) и Сабин (Sabine EP), који је у широкој употреби за израчунавање инвалидности у свим земљама, прилагођен српском језику. Компоновани аудиограм испитиване групе приказан је на слици 6. Разлике у прагу слуха између суседних фреквенција су нам статистички укзале на стрмост аудиометријске

криве уз пораст те разлике са порастом фреквенције. Међутим, сличан аудиограм је и код контролне групе. Код обе групе, и код особа са тинитусом и код контролне групе, постоји јако велика статистичка разлика између прага слуха суседних фреквенција, ипак та разлика је мало већа у испитиваној групи. Поређењем прагова слуха између испитиване и контролне групе на свим фреквенцијама нисмо нашли статистички значајан податак (сем на десном уву на 4000 херца) коришћењем независног t теста (таб. 2). Када смо из испитиване групе (Ту) уклонили особе које немају оштећење слуха и поновили статистику, добили смо значајну разлику у прагу слуха између испитиване (То) и контролне групе (таб 2). Издвајање групе са оштећењем слуха из укупне групе је било потребно због контролне групе коју су углавном чинили пацијенти са оштећењем слуха без зујања, у највећем броју случајева пацијенти са пресбиакузом. Наш закључак је да особе са тинитусом које немају оштећење слуха можда ипак треба независно посматрати и испитивати одвојено од оних са оштећењем слуха и да на настанак тинитуса код ове популације више утичу неки други фактори а не оштећење слуха, што је у супротности са истраживањем Сонга, Шејта и Филсмајера (196–197, 205), као и Шионга (Xiong) (206–207). Насупрот њиховој тези, стоји претпоставка да код особа са тинитусом које имају минимално оштећење слуха, то оштећење можда и не постоји, већ је посредни грешка при мерењу, било да је она последица тога да тинитус омета мерење слуха било да је, како тврде исти аутори, последица чињенице да је аудиограм груба метода процене. Један део особа са оштећењем слуха не развије тинитус, што додатно иде у прилог томе да оштећење слуха није једини фактор који доводи до тинитуса.

Визуелно-аналогна скала дуго се користи у научноистраживачком раду. Коришћена је често за процену јачине бола. Лако се примењује и схвата од стране већине пацијента. Међутим, ово је груба процена, на коју утичу културни, интелектуални и психолошки аспекти (208), зато су уведени и други упитници као методе процене тежине тинитуса, све у тежњи да се да објективан суд. На нашем језику не постоје упитници у вези са тежином тинитуса, па је потребна валидација постојећих који су углавном на енглеском језику. Ипак визуелно-аналогна скала, иако је субјективна метода, донекле је реална и добра јер даје процену појединца о томе како он доживљава своју тегобу. Такође, постоји добра корелација података добијених ВАС-ом и Tinnitus Handicap Inventory скором (209). Зато ипак можемо рећи да је ВАС добра скала процене.

Проучавали смо везу између јачине тинитуса мереног ВАС-ом и губитка слуха. Наше истраживање се слаже са запажањем аутора Шарма (Sharm), Таја (Tai), Бана (Ban) (23, 210–211) да постоји преминација у јачини тинитуса на левом (5,13) у односу на десно уво (4,51) (лево више узнемирује). Међутим, ово важи само за особе са тинитусом које имају оштећење слуха ($p < 0,005$), док за оне без оштећења не постоји разлика (таб 3). Занимљиво је да су у нашем истраживању код особа са тинитусом без оштећења слуха веће вредности скором ВАС на десном уву (4,75) него на левом (3,75) али не постоји статистички значајна разлика ($p = 0,246$). Такође тинитус се јавља пре на левом уву (4,5 година на левом, 4,04 на десном) али само у групи са оштећењем слуха, док код особа без оштећења слуха пре почиње на десном (десно – 2,83, лево – 1,67). Код поменутих аутора, није постојала подела особа са тинитусом на оне са оштећењем слуха и оне без њега, већ се запажање односило на укупну испитивану групу. Заправо код особа са тинитусом које имају оштећење слуха патња је већа на левом уву и дуже траје, док је код оних без оштећења слуха патња (зујање) већа на десном и дуже траје. Ова запажања нас наводе да и овде закључимо да особе са тинитусом са оштећењем слуха и без њега можда имају различиту етиопатогенезу. За разлику од Егермонта, Робертса (Eggermont, Roberts, 202) и Середи (Sereda, 76), који су прочавали које фреквенције у аудиограму доприносе настанку тинитуса, ми смо поставили питање да ли одређени фреквентни опсег више доприноси тежини тинитуса коју пацијент доживљава (таб. 4) тј. какав је однос

аудиометријске криве и ВАС-а? Неспороно је да су фреквенције које могу бити окидач тинитуса битне за разумевање али онај фреквентни опсег који пацијенту највише смета, тј. узнемирава га, по нама, битнији је не само као могући етиолошки већ и терапијски чинилац. У тумачењу резултата ми смо из укупне групе издвојили групу са оштећењем слуха јер пацијенти без оштећења слуха ометају тумачење резултата. Јачина везе добијене поређењем јачине тинитуса (мереног ВАС-ом) и просечног губитка слуха на појединим фреквенцијама код пацијената са тинитусом је висока готово на свим фреквенцијама, расте са порастом фреквенције. Веза је јача код левог ува безмало на свим фреквенцијама. Најбољу корелацију показују фреквенције од 2000 херца и она постепено пада и ка високим и ка ниским фреквенцијама. Заправо ради се о фреквенцији која у српском језику највише доприноси инвалидитету код оштећења слуха приликом њеовог израчувања из логаритамских таблица (187). Стога мислимо да су оне фреквенције које највише доприносе инвалидитету, а не оне са максималним оштећењем слуха (Sereda) или рубне (Eggermont, Roberts), битније за разумевање тинитуса. Без обзира што је ВАС општа скала, она је код особа са тинитусом битна, иако није објективна, јер показује јако високу статистичку корелацију са оштећењем слуха и представља оно што пацијента највише узнемирава. Готово на свим фреквенцијама дужина тинитуса показује добру корелацију са оштећењем слуха и она расте са порастом фреквенције (таб. 5). Лево уво показује бољу корелацију у односу на десно уво. Наши налази се слажу са истраживањем Шарме (Sharma, 23) да се тинитус јавља пре на левом уву. Наше тумачење, као и Шармино, односи се на све особе са тинитусом без обзира на слух. Можемо да кажемо да дужина тинитуса показује добру корелацију са оштећењем слуха код свих особа са тинитусом које смо испитивали, без обзира на то да ли имају оштећење слуха или не, док за јачину тинитуса то важи само код оних са оштећењем слуха. Литература нас упућује да су левострани губитак слуха и зујање у ушима повезани са депресивним расположењем, социјалном изолацијом и деменцијом (212–213). Вероватно је ово последица чињенице што је патња на левом уву већа и настаје пре него на десном тј. дуже траје па се особе пре вежу за то уво.

Кардиоваскуларни коморбидитет

У другом делу рада пратили смо кардиоваскулани коморбидитет код пацијената са тинитусом као један од могућих етиолошких фактора. Студијом смо обухватили три најчешће болести у нашој популацији: хипертензију, аритмију и шећерну болест. Поред тога испитивали смо укупан холестерол и триглицериде у крви код пацијената који су се јавили са тегобом тинитуса и процењивали стање атеросклерозе на очном дну. Студије сугеришу да оштећена вазомоторна регулација периферног васкуларног стабла може бити одговорна за поремећај лабиринтарне циркулације (214–215). Неке студије указују да је тинитус често придружен хипертензији, посебно код старијих пацијената. Лечење хипертензије антихипертензивима било је више заступљено код пацијената са тинитусом (216–219). Познато је да ови лекови могу изазвати тинитус, што наводи бројне ауторе на расправу да ли хипертензија или антихипертензивни играју већу улогу у патогенези или настанку предиспозиција за зујање у ушима. У студији која је пратила 476 пацијената пронађено је њих 84 (17,6%) са тинитусом, инциденца је повећана на 27% код пацијената који користе дијуретике, док је код оних који користе АЦЕ инхибиторе била 13,7% (29). У нашој студији нисмо нашли разлике у учесталост коморбидитета у испитиваној групи (са тинитусом) и у контролној групи (без тинитуса) ни за једну од три поменуте болести: за хипертензију ($\chi^2 = 0,93$), за аритмију ($\chi^2 = 0,77$) и за шећерну болест ($\chi^2 = 1,00$). Кардиоваскуларне промене у организму утичу на микроциркулацију ува и на сам слух а самим тим и на појаву зујања у ушима. Вероватно да промене у циркулацији централних

нервних структура доводе до промена и централном аудитивном систему па самим тим могу утицати на настанак и одржавање тинитуса. У многим студијама постоје докази о повезаности између тинитуса и артеријске хипертензије, али недостају свеобухватнија истраживања (83). Студије које су анализирале присуство артеријске хипертензије код пацијената са тинитусом показују јачу везу ових параметара него оне које су анализирале присуство тинитуса код пацијената са артеријском хипертензијом (219–220). Студија које су проучавале хипертензију код особа са тинитусом такође је веома мало. Преваленца хипертензивних код особа које пате од тинитуса била је 44,4% у односу на 34% код особа без тинитуса у студији од 144 пацијента (221) и била је статистички значајна; резултати су слични онима добијеним у претходним студијама. У нашој групи преваленца особа са хипертензијом у испитиваној групи била је већа и износила је 54%. За разлику од претходног испитивања, наша група није показала статистички значајну разлику у односу на контролну, где је 51% особа имао хипертензију. Постоје два објашњења, прво да су наше групе по старости биле уједначене а и патологија контролне групе се односила углавном на уво – сензоринеурални губитак слуха – презбиаксуза и делом вертигинозне сметње. Друго, преваленција хипертензије у нашој испитиваној популацији је висока – 54%, што је више у односу на податке из литературе. Такође, податак да не постоји статистичка разлика у односу на контролну групу, своје разлоге може имати у културолошким, старосним и социјалним обележјима наше популације тј. у навикима у исхрани, пушењу, нижем животном стандарду, стресу, загађењима која су карактеристична за наше поднебље а утичу на високу преваленцију хипертензије. Поређење просечног губитка слуха у испитиваној групи између особа са коморбидитетом и без њега даје статистички јако значајан резултат: 0,003 за лево и 0,000 за десно уво, док у контролној групи не постоји статистички значајна разлика (таб. 8). Поређењем губитка слуха на појединим фреквенцијама та разлика се уочава само на неким фреквенцијама у испитиваној групи. У контролној групи ни код потпуног губитка слуха ни код губитка слуха на појединачним фреквенцијама не постоји веза. Заправо, можемо да кажемо да кардиоваскуларни коморбидитет у испитиваној групи утиче на просечан слух за разлику од контролне групе, док на појединачним фреквенцијама та разлика није увек присутна. Аудиограми код особа са коморбидитетом и без њега приказани су на сликама 7 и 8. У испитиваној групи, група са коморбидитетом има веће оштећење слуха од оне без коморбидитета.

Дијабетес мелитус, такође и аритмија, утичу на микроциркулацију готово свих ткива па и унутрашњег уха, а може имати и директне метаболичке ефекте на кохлеу (222–223). Утврђена је статистичка тенденција у корист веће преваленције дијабетеса и хипертензије код особа са тинитусом. Дијета са ниским гликемијским индексом смањила је озбиљност тинитуса (224). Нисмо пронашли разлику између испитиване и контролне групе у броју оболелих од дијабетеса и аритмије. Разлоге смо већ навели у одељку о хипертензији. Истраживања се углавном баве инциденцом обољења. У њима не можемо тражити одговор на утицај коморбидитета на тинитус. Сматрамо да промене у аудиограму више показују прави утицај коморбидитета на тинитус него инцидента оболелих. Ми смо већ навели да коморбидитет прави значајну разлику у губитку слуха на оба ува, с тим што је на појединачним фреквенцијама нема.

Дислипидемија, коју карактерише хиперхолестеролемија или триглицеридемија, окривљује се као прекусор атеросклерозе а самим тим и многих кардиоваскуларних болести. Повишене вредности холестерола ометају проток крви, кроз процесе формирања плака, ремоделирања крвних судова и васкуларне луминалне опструкције, изазивајући ендотелну дисфункцију и васкуларну упалу и повећавајући нагомилавање липида и холестерола на интими зидова судова. Овај поремећај смањује снабдевање кисеоником у циљаним органима као што је кохлеа (225–226). Откривено је да корекција

дислипидемије код пацијената са изненадним губитком слуха тј. у хроничној фази побољшава слух, пружајући даље доказе да је дислипидемија повезана са појавом оштећења слуха и његовом прогнозом (227). Нека истраживања показују да хиперлипидемијска дијета може оштетити длакаве ћелије, нарушавајући нормално функционисање унутрашњег уха, а неки су открили да високи серумски холестерол може узроковати тинитус оштећујући нормалну функцију унутрашњег уха (228). Међутим, постојећи подаци о преваленцији дислипидемије у идиопатском тинитусу су ретки. У истраживању које је спровео Купер (Cooper), преваленца дислипидемије код пацијената са тинитусом не разликује од оне у општој популацији, док истраживања новијег датума ипак показују да је преваленција дислипидемије код пацијената са тинитусом значајна (229). Ми смо добили повишене вредности холестерола у односу на општу популацију док ниво триглицерида није показао разлику у односу на општу популацију (таб. 9). Међутим, испитивана група није показала значајну разлику у односу на контролну групу иако је просечна вредност триглицерида била виша. Наша контролна група такође је показала значајно повишене вредности холестерола у односу на нормалне вредности. Мислимо да је ово, пре свега, последица тога што је код обе групе реч о старијој популацији са присутним коморбидитетом. Контролну групу чинили су углавном пацијенти са хроничном патологијом ува. Не треба изоставити ни културолошке и социјалне факторе, што утиче на то да је ниво холестерола високок у целокупној популацији а није значјно виши код особа који пате од зујања и хронично ослабљеног слуха (230). Дислипидемија вероватно једним делом утиче на настанак тинитуса, што видимо у раду Сутбаса (Sutbas) и сарадника који су нашли да је учесталост дислипидемије код пацијената са тинитусом већа од оне у општој популацији, а озбиљност тинитуса се смањила када је профил липида у серуму нормализован (231). Тинитус и други симптоми унутрашњег уха побољшали су се након хиполипидемијске прехране (232). Хиперхолестеролемија је пратилац губитак слуха и тинитуса што се слаже са нашим резултатима а колики је прави утицај на настанак тинитуса не може још увек да се одговори.

Прегледом очног дна могу се уочити ситне промене судова ока. Будући да су крвне жиле у очима, мозгу и уву анатомски и физиолошки сличне, налаз очног дна може да да широки распон ситних промена на судовима унутар ових органа, нарочито мозга, укључујући и лезије (233–234). Претходне проспективне студије показују да су промене на крвним судовима ретине фактори ризика за проширење вентрикула, могу да укажу на инциденцу можданих удара (235–236) и ране и претежно субклиничке цереброваскуларне промене које за последицу имају лезију беле материје (237). Коришћен је Keith-Wagener-Barker (KWB) систем класификације (185). Нисмо нашли значајну разлику између испитиване и контролне групе (таб. 10). Истраживали смо везу између аудиолошког профила (аудиограм) и степена ангиопатије (таб. 12). Контролна група је показала јаку везу између прага слуха, готово на свим фреквенцијама и степена ангиопатије за оба ува, док је код испитиване групе та веза слабија на левом уву а на десном јако слаба до слаба. Поставља се питање зашто код особа са тинитусом присуство коморбидитета слаби везу у односу на контролну групу са којом је уједначена по годинама, као и зашто та веза код испитиване групе није истог степена на десном и левом уву. Зато смо испитивану групу посматрали независно од тога да ли особа има коморбидитет или не (таб. 13). Промене су израженије на десном уву у односу на лево. Нашли смо да је, ако је присутан коморбидитет, за лево уво та веза слабија у односу на целокупну групу и она је слаба а код десног ува – веза практично не постоји (око нуле). Код особа без коморбидитета, веза на левом уву је јака, а на десном уву веома јака, јача у односу на лево уво. Ово нас навод на закључак да код особа са тинитусом слух код десног уво боље корелира са стањем крвних судова у одсуству кардиоваскуларних

болести, док присуство коморбидитета слаби ту везу али знатно више на десном уву тако да на њему она потпуно нестаје. Слух у испитиваној групи је осетљивији на кардиоваскуларни коморбидитет у односу на контролну и то знатно више на десном уву у односу на лево. Студије (212–213) указују да је лево уво везано за депресивно расположење и да се тинитус појављује пре на левом уву (23), са чиме се слажу и наши резултати (таб. 14). У нашем истраживању добили смо да је патња (јачина тинитуса) већа на левом уву и у групи са кардиоваскуларним коморбидитетом; она је статистички значајно већа (таб. 14). Изгледа да кардиоваскуларни фактори појачавају патњу на левом уву, док су промене слуха израженије на десном уву у испитиваној групи. Зашто су промене слуха у присуству кардиоваскуларног коморбидитета веће код испитиване групе у односу на контролну и зашто постоји различит одговор левог и десног ува у контролној групи у присуству кардиоваскуларног коморбидитета?

У Ванговом (Wang) истраживању налазимо да се код пацијената са тинитусом активира лева а не десна хемисфера (238) (Brodmann area 41 и 42). Утицај различитих фактора, као што су психолошки, емоционални, стресогени (239–240), соматосензорни (241), на тинитус је неспоран. Вероватно да психогени фактори поред кардиоваскуларних доприносе стварању и одржавању тинитуса, али не знамо у ком односу. Показано је постојање глукокортикоидних рецептора у уху, као и да пацијенти са тинитусом показују висок ниво кортизола (242), што још више иде у прилог претпоставци да су стрес и психоемотивни фактори неизбежни у разматрању етиопатогенезе тинитуса. Две опсежне студије пружиле су епидемиолошке информације о повезаности психосоцијалног стреса са тинитусом (243–244). Прво истраживање показало је да је вероватноћа да се развије тинитус приближно иста за особе са високим стресом као и за особе изложене буци на раду (244). Важно је да су аутори такође приметили да психо-социјални стрес доприноси погоршању симптома тинитуса и да изложеност високом нивоу стреса и професионалне буке удвостручује вероватноћу развоја тинитуса (244). Утицај конзумирања цигарета на тинитус може се пре објаснити као последица утицаја психоемоционалних него атеросклеротских фактора (245). Поставља се питање како стрес утиче на појаву тинитуса и зашто неке особе при излагању стресу не развију тинитус. Мишљења смо да постоји и предиспозиција за тинитус.

Темперамент

У трећем делу рада проучавали смо афективни темперамент особа са тинитусом. Афективни темперамент је у високом степену наслеђена особина која дефинише ниво активности појединца, ритмове, расположење и одређује основну биолошку и генетску тенденцију особе и како она аутоматски даје емоционални одговор на догађаје. Темперамент је генетски одређен, сталан и независан фактор. Претпоставили смо да, поред фактора средине и неуробилошких фактора, и генетски фактори одговоран за афективно реаговање и расположење, пре свега доприносе развоју тинитуса. Лучано (Luciano) и Кесебир (Kesebir) су својим студијама потврдили су да су афективни темпераменти потпразни клинички облици класичних поремећаја расположења и да представљају предиспозицију за развој поремећаја расположења, као и да могу да играју улогу у настанку соматских поремећаја (246–247).

Пол

Код испитиване и код контролне групе доминирају анксиозни когнитивни (AnxC) и хипертимични (Hupertimic) темперамент. Поређењем испитиване и контролне групе нисмо нашли статистичку разлику између скорова темперамената (Таб. 16). Познато је да се црте темперамента међусобно преплићу и да не постоји јасна граница између различитих типова темперамента, тако да је неопходно посматрати више варијабли како бисмо одредили доминантне темпераменте. Посматрајући посебно мушке и женске испитанике, нашли смо да у испитиваној групи код мушкараца доминира хипертимични темперамент (Hupert = 2,6; AnxC = 1,38) а код жена анксиозни когнитивни (Hupert = 1,68; AnxC = 2,59). Оба скорa показују значајну разлику у вредностима у односу на контролну групу (таб. 17). Ради се о доминантним темпераментима који носе обележје целе групе (овде групе одеређеног пола) али постоји мањи утицај осталих темперамената. Тако је код мушког пола, иза хипертимичног, следећи по јачини анксиозни, а код женског, иза анксиозног, следећи по јачини је хипертимични темперамент. Циклотимични темперамент готово је подједнако изражен код оба пола и следећи је по снази. Израженост ових темперамената код оба пола у испитиваној групи може да укаже да особе са тинитусом имају своје карактеристично афективно реаговање (графикони 2 и 3). Уз многобројне стресогене факторе, ово може да сврста темперамент у могуће етиопатогенетске факторе тинитуса, тј. темперамент је подлога на којој може да се развије и одржи тинитус. Чунгова (Chung) студија која се бавила проучавањем темперамента код хроничног тинитуса је користила другу скалу процене тако да резултате нисмо могли да упоредимо (25). Друга студија коју смо ми радили, нашла је доминацију анксиозног темперамента и то: код мушкараца са соматском а код жена са когнитивном компонентном (248). Садашњи резултати се не поклапају у потпуности зато што је у претходну студију био укључен мањи број пацијената, нису постојали контролна група, као ни ригорознији критеријуми за искључивање особа са анксиозним поремећајима. Хипертимични темперамент се описује као темперамент који показује екстровеизију, интензивне емоције, висок ниво животне енергије и малу потребу за сном. Испитаници са хипертимичним темпераментом су весели, превише оптимистични, превише самопоздани, превртљиви и енергични (249). Хипертимични темперамент повезан је са бољим квалитетом живота, особе са овим темпераментом могу се боље носити са соматским проблемима. Новија истраживања сугеришу да хипертимични темперамент може бити позитивно повезан са самотрансценденцијом, такође може дати особине себичности и непромишљености, алтруистичности а усмереност ка себи код ових особа може бити безобзирна (250). Код анксиозног темперамента у суштини доминирају брига, напетост, ишчекивање. У нашој групи доминира анксиозни тип са когнитивним симптомима док је соматска компонента слабија. С обзиром да наша скала разликује две врсте анксиозног темперамента и посматра их независно, вероватно би укупни скор анксиозне компоненте био већи ако бисмо ове две врсте их посматрали заједно. Анксиозни темперамент може бити повезан и са симптомима метеоропатије (251), те алергијским ринитисом (252). Код фибромиалгије такође имамо више заступљене депресивни и анксиозни темперамент (253). Познато је већ да темперамент предиспонира настанак обољења пре свега психијатријских али и соматских. Од свих психијатријских поремећаја код особа са тинитусом најприсутнији су анксиозни. Неспорна је веза тинитуса и анксиозности. Тако Зогер (Zöger) налази да чак 45% пацијената са тинитусом има неки анксиозни поремећај, док 15% њих има више анксиозних поремећаја (254). Зирке (Zirke) налази преваленцу од 32% анксиозних поремећаја код особа са тинитусом (255). Зогер (Zöger) (254) налази да од 63 пацијента

са депресивним и анксиозним поремећајем само њих шест су раније, пре поремећаја, имали зујање у ушима. Анксиозни поремећај код неке особе може даље иницирати тинитус али и обратно, што узрокује стварање неуронских кругова, што даље објашњава удружену појаву анксиозности и тинитуса (256). Занимљиво је да су пацијенти са симптомима обе болести изјавили да је ментални проблем код њих секундаран у односу на зујање (254).

Темперамент – Оштећење слуха

Оно што нас је занимало јесте да ли се темперамент код мушкараца и жена мења зависно од оштећења слуха. У испитиваној групи без оштећења слуха хипертимични је био доминантан без обзира на пол (таб. 18). Бузо (Buzo) у свом раду закључује да без обзира на нормалне слушне прагове, особе са тинитусом имају слушне обрасце који се значајно разликују од оних који се виде код особа без тинитуса и, по њему, такве разлике упућују на оштећење кохлеје, што говори у прилог ауторима који тврде да особе које пате од тинитуса са нормалним слухом имају скривена оштећења које се не може открити аудиометром (257). Он се води претходним истраживањима (Tyler, Baker, Huang) да на психоакустичним тестовима, као што је препознавање говора у буци или при дискриминацији говора при тоновима одређеног интензитета, ове особе показују одговор као особе са оштећењем слуха (258–259). Ми смо мишљења да те особе имају карактеристични темперамент (хипертимични) и да он значајно доприноси другачијем слушном одговору на тестовима којима су испитивани учесници у поменутој студији. У испитиваној групи са оштећењем слуха хипертимични темперамент је и даље доминантан код мушкараца, али његова вредност благо опада са порастом оштећења слуха, док је код жена доминантан анксиозни когнитивни а вредности су веће што је веће оштећење слуха (графикон 3). Занимљиво је да је код жена у групи без оштећења слуха вредност анксиозног когнитивног темперамента једнака нули, а расте са оштећењем слуха. Будући да се темперамент не мења током живота и, ако игра било какву улогу у настанку тинитуса, онда ово указује да анксиозна компонента, иако доминантна у појединим групама, можда није кључна за развој тинитуса већ хипертимична. Можда је довољан услов за развој тинитуса да је присутан један од ова два темперамента. Са повећањем оштећења слуха код жена темперамент иде у правцу анксиозног. Одсуство тинитуса код особа са оштећењем слуха можда је последица различитог темперамента. Хипертимична компонента темперамента је, по нама, та коју можемо да повежемо са тинитусом пре него анксиозну јер је присутна у свим групама са оштећењем слуха и код мушког и код женског пола (иако није увек доминантна). Одсуство аксиозне компоненте код групе без оштећења слуха код оба пола је можда искључује као водећу. Вероватно да су оба темперамента битна јер у групама где доминирају показују значајну разлику у односу на контролну групу (таб. 19).

Темперамент – старост

У нашим старосним групама хипертимични темперамент је доминантан у млађем животном добу (до 45. године) и одржава сличну вредност скорa у свим животним добима. Анксиозни когнитивни тип темперамента је доминантан у средњем и старијем животном добу (од 45. године), док је нешто мање присутан од хипертимичног у млађем животном добу (таб. 17).

Гледано према полу, хипертимични темперамент код мушкараца је доминантан у свим животним добима, док је код жена анксиозни когнитивни доминантан у свим животним добима сем код млађих, испод 45 година, где је оштећење слуха мало. Можда и овде можемо да закључимо да је хипертимични темперамент присутан у свим старосним групама и доминантан код мушкараца и жена до 45 година, док код старијих жена доминира анксиозни али је хипертимични и даље присутан. Пошто се темперамент дефинише као врло специфично језгро човекове афективне менталне функције, које се разликује међу половима, и одговоран за трајну стабилност човековог унутрашњег искуства током година (260), намеће се питање зашто се код жена са тинитусом мења током година у смислу доминације анксиозне компоненте. Ако је за развој тинитуса довољна само једна компонента темперамента, онда је то сигурно хипертимични. Анксиозни когнитивни може да буде други али не и потребни услов. Вероватно да су оба темперамента битна јер у групама где доминирају показују значајну разлику у односу на контролну групу (таб. 21). Приликом разматрања треба рећи да не знамо како би скорови изгледали кад не бисмо раздвојили анксиозну компоненту. Одговор на постављено питање лежи у дизајну саме студије јер се ради о кохортној студији тј. особама са тинитусом које су се јавили на преглед због тегоба са зујањем. Смањење хипертимичне компоненте са годинама, посебно код жена, може се објаснити тиме што су се оне током година постепено адаптирале на тинитус, па се у старијем животном добу не јављају на преглед.

ЗАКЉУЧЦИ

Аудиолошки део

Губитак слуха је важан ризикофактор за настанак тинитуса али не и једини. Аудиограм код особа са ХСТ-ом има стрми нисходни ток.

Фреквентни опсег који даје највећи инвалидитет, а то је у српском језику око 2000 херца а не онај који одговара рубним фреквенцијама и највећем губитку слуха, најбитнији је за етиопатогенезу и лечење тинитуса, јер је повезан са најјачом патњом.

Код особа са ХСТ-ом које имају оштећења слуха патња је већа на левом уву, док је код особа без оштећења слуха већа на десном уву, што може да укаже на различиту етиопатогенезу тинитуса код особа са оштећењем слуха и без њега.

Кардиоваскуларни коморбидитет

Наша студија није показала разлику у учесталости кардиоваскуларног коморбидитета (хипертензија, аритмија, дијабетес) код пацијената са тинитусом и без њега.

Коморбидитет код особа са тинитусом прави значајну разлику у просечном слуху на оба ува и на појединим тоновима за разлику од контролне групе.

Вредности укупног холестерола у испитиваној и контролној групи су значајно више од нормалних вредности. Просечна вредност холестерола је већа у испитиваној групи али без статистичког значаја у односу на контролну групу.

Нисмо нашли значајну разлику у степену ангиопатије на очном дну између испитиване и контролне групе. Контролна група је показала јаку везу између прага слуха, готово на свим фреквенцијама и степена ангиопатије за оба ува. Код испитиване групе та веза показује варијације у односу на слух и на уво зависно од присуства кардиоваскуларног коморбидитета:

■ Без обзира на коморбидитет веза је добра на левом уву а на десном слаба.

- Присуство коморбидитета додатно слаби ту везу на левом уву али не значајно, док на десном уву она потпуно нестаје.
- У одсуству кардиоваскуларних болести слух код левог ува добро корелира са ангиопатијом, док је код десног ува та веза јако висока, што наводи на закључак да коморбидитет код особа са тинитусом изазива промене у слуху знатно више на десном него на левом уву, тј. слух левог ува је отпорнији на кардиоваскуларне болести.

Ниво патње на левом уву у испитиваној групи код особа са коморбидитетом је значајно већи на левом у односу на десно уво, док код особа без коморбидитета та разлика не постоји.

У испитиваној групи присуство коморбидитета на десном уву доводи више до промене слуха а на левом уву више до повећања зујања, тј. патње.

Темперамент

Просечне вредности скорова између контролне и испитиване групе се не разликују. У обе групе доминирају анксиозни когнитивни и хипертимични темперамент.

Доминантни темперамент код мушког пола је хипертимични и његове вредности с статистички значајно разликују од вредности контролне групе. Доминантни темперамент код женског пола је анксиозни когнитивни и његове вредности се статистички значајно разликују од оних у контролној групи.

Анксиозни темперамент је доминантан код већих оштећења слуха а хипертимични код особа без оштећења слуха у испитиваној групи.

Хипертимични темперамент је доминантан у групи без оштећења слуха без обзира на пол.

Хипертимични темперамент је доминантан код мушког пола у групама са оштећењем слуха али вредности благо падају са порастом оштећења слуха.

Анксиозни темперамент са когнитивном компонентом је доминантан код женског пола у групама са оштећењем слуха, а вредности расту са порастом оштећења слуха.

Анксиозни темперамент изостаје у групи без оштећења без обзира на пол код испитиване групе.

Анксиозни и хипертимични темперамент код особа оба пола доминантни су у свим старосним групама, с тим што је хипертимични доминантан код млађе а анксиозни код старије популације у испитиваној групи али не постоји значајна разлика по групама у односу на контролну групу.

Код особа мушког пола доминантан је хипертимични темперамент у свим старосним групама у испитиваној групи.

Код особа женског пола доминантан је анксиозни когнитивни темперамент у свим старосним групама, сем у популацији млађој од 45 година у испитиваној групи.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Moschen R, Fioretti A, Eibenstein A, et al. Validation of the Chronic Tinnitus Acceptance Questionnaire (CTAQ-I): the Italian version. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2019;39(2):107-116.
- 2 Rhee J, Lee D, Suh MW, et al. Prevalence, associated factors, and comorbidities of tinnitus in adolescents. *PLoS One.* 2020;15(7):e0236723. Published 2020 Jul 31.
- 3 Møller A. R. *Pain: Its Anatomy, Physiology and Treatment.* Dallas, Tex, USA: Aage R. Møller Publishing; 2011
- 4 Møller AR. Sensorineural Tinnitus: Its Pathology and Probable Therapies. *Int J Otolaryngol.* 2016;2016:2830157.
- 5 Lewis JE, Stephens SD, McKenna L. Tinnitus and suicide. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1994;19(1):50–4.
- 6 Langguth B., Landgrebe M., Kleinjung T., Sand G. P., Hajak G. Tinnitus and depression. *World Journal of Biological Psychiatry.* 2011;12(7):489–500.
- 7 Salvi R., Lobarinas E., Sun W. Pharmacological treatments for tinnitus: new and old. *Drugs of the Future.* 2009;34(5):381–400.
- 8 Rhee J, Lee D, Suh MW, et al. Prevalence, associated factors, and comorbidities of tinnitus in adolescents. *PLoS One.* 2020;15(7):e0236723. Published 2020 Jul 31.
- 9 Boddu S, Dinkin M, Suurna M, Hannsgen K, Bui X, Patsalides A. Resolution of Pulsatile Tinnitus after Venous Sinus Stenting in Patients with Idiopathic Intracranial Hypertension. *PLoS One.* 2016;11(10):e0164466. Published 2016 Oct 21.
- 10 Liu Y, Lv H, Zhao P, et al. Neuroanatomical Alterations in Patients with Early Stage of Unilateral Pulsatile Tinnitus: A Voxel-Based Morphometry Study. *Neural Plast.* 2018;2018:4756471. Published 2018 Feb 28
- 11 Pegge SAH, Steens SCA, Kunst HPM, Meijer FJA. Pulsatile Tinnitus: Differential Diagnosis and Radiological Work-Up. *Curr Radiol Rep.* 2017;5(1):5. doi:10.1007/s40134-017-0199-7
- 12 Hall DA, Fackrell K, Li AB, et al. A narrative synthesis of research evidence for tinnitus-related complaints as reported by patients and their significant others. *Health Qual Life Outcomes.* 2018;16(1):61. Published 2018 Apr 11.
- 13 Hasson D, Theorell T, Wallén MB, Leineweber C, Canlon B (2011) Stress and prevalence of hearing problems in the Swedish working population. *BMC Public Health* 11(1):130
- 14 Hébert S, Canlon B, Hasson D (2012) Emotional exhaustion as a predictor of tinnitus. *Psychother, Psychosom* 81(5):324–326
- 15 Mazurek B, Szczepek AJ, Hebert S (2015) Stress and tinnitus. *HNO* 63(4): 258–265
- 16 Lauer AM, Larkin G, Jones A, May BJ. Behavioral Animal Model of the Emotional Response to Tinnitus and Hearing Loss. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2018;19(1):67-81.
- 17 Fioretti A, Natalini E, Riedl D, Moschen R, Eibenstein A. Gender Comparison of Psychological Comorbidities in Tinnitus Patients - Results of a Cross-Sectional Study. *Front Neurosci.* 2020; 14:704. Published 2020 Jul 7.
- 18 Ahlf S, Tziridis K, Korn S, Strohmeyer I, Schulze H. Predisposition for and prevention of subjective tinnitus development. *PLoS One.* 2012;7(10):e44519.
- 19 Song Z, Wu Y, Tang D, et al. Tinnitus Is Associated With Extended High-frequency Hearing Loss and Hidden High-frequency Damage in Young Patients. *Otol Neurotol.* 2021;42(3):377-383.
- 20 Cecile Nicolas-Puel,, Ruth Lloyd Faulconhridge, Matthieu Guitton, Jean-Luc Puel, Michel Mondain,, and Alain UzieP, Characteristics of Tinnitus and Etiology of Associated Hearing Loss: A Study of 123 Patients, *ITJ - Vol. 8, No 1, (2002): 37 – 4*

- 21 Park B., Choi H., Lee H., et al. Analysis of the prevalence of and risk factors for tinnitus in a young population. *Otology & Neurotology*. 2014;35(7):1218–1222.
- 22 Park KH, Lee SH, Koo JW, et al. Prevalence and associated factors of tinnitus: data from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2011. *J Epidemiol*. 2014;24(5):417-426. doi:10.2188/jea.je20140024
- 23 Møller AR. Pathophysiology of tinnitus. *Otolaryngol Clin North Am*. 2003 Apr;36(2):249-66.
- 24 Anuradha Sharma, Sanjay Munjal, Naresh Panda, Manju Mohanty Demographic Variations in Tinnitus Subjects with and without Hearing Loss: A Study of 175 Subjects. Volume 22, Issue 1 / June 2018 Research Paper Pages: 77-83
- 25 Schaette R, McAlpine D. Tinnitus with a normal audiogram: physiological evidence for hidden hearing loss and computational model. *J Neurosci*. 2011 Sep 21;31(38):13452-7.
- 26 Sanchez TG, Mak MP, Pedalini MEB, Levy CPD, Bento RF. Tinnitus and Hearing Evolution in Normal Hearing Patients. *Int. Arch. Otorhinolaryngol*. 2005;9(3):220-227
- 27 Kompis M, Pelizzone M, Dillier N, Allum J, DeMin N, Senn P (2012) Tinnitus before and 6 months after cochlear implantation. *Audiol Neurotol* 17(3):161–168
- 28 Quaranta N, Wagstaff S, Baguley DM (2004) Tinnitus and cochlear implantation. *Int J Audiol* 43(5):245–251
- 29 Buegers R., Kleinjung T., Behr M., Vielsmeier V. Is there a link between tinnitus and temporomandibular disorders? *Journal of Prosthetic Dentistry*. 2014;111(3):222–227.
- 30 Borghi C., Brandolini C., Prandin M. G., Dormi A., Modugno G. C., Pirodda A. Prevalence of tinnitus in patients with hypertension and the impact of different antihypertensive drugs on the incidence of tinnitus: a prospective, single-blind, observational study. *Current Therapeutic Research—Clinical and Experimental*. 2005;66(5):420–432.
- 31 Spencer JT., Jr Hyperlipoproteinemia and inner ear disease. *Otolaryngol Clin North Am*. 1975;8(2):483–492.
- 32 Avcı D. Increased Serum Lipid Levels in Patients with Subjective Tinnitus. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2021;33(114):31-36.
- 33 Lu J, Lobarinas E, Deng A, et al. GABAergic neural activity involved in salicylate-induced auditory cortex gain enhancement. *Neuroscience*. 2011;189:187-198.
- 34 Lasisi AO, Fehintola FA, Lasisi TJ: The role of plasma melatonin and vitamins C and B12 in the development of idiopathic tinnitus in the elderly. *Ghana Med J*. 2012, 46(3):152-7.
- 35 Gül A, Özkırış M, Aydın R, et al. Coexistence of anxiety sensitivity and psychiatric comorbidities in patients with chronic tinnitus. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015 Feb 19;11:413–8.
- 36 Minen MT, Camprodon J, Nehme R, Chemali Z. The neuropsychiatry of tinnitus: a circuit-based approach to the causes and treatments available. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(10):1138–44.
- 37 Fioretti A, Natalini E, Riedl D, Moschen R, Eibenstein A. Gender Comparison of Psychological Comorbidities in Tinnitus Patients - Results of a Cross-Sectional Study. *Front Neurosci*. 2020;14:704. Published 2020 Jul 7.
- 38 Izuhara K, Wada K, Nakamura K, Tamai Y, Tsuji M, Ito Y, Nagata C. Association between tinnitus and sleep disorders in the general Japanese population. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2013 Nov;122(11):701–6.

- 39 Conrad I, Kleinstäuber M, Jasper K, Hiller W, Andersson G, Weise C. The Role of Dysfunctional Cognitions in Patients With Chronic Tinnitus. *Ear Hear.* 2015 Sep-Oct;36(5):e279–89.
- 40 Besteher B, Gaser C, Ivanšić D, Guntinas-Lichius O, Dobel C, Nenadić I. Chronic tinnitus and the limbic system: Reappraising brain structural effects of distress and affective symptoms. *Neuroimage Clin.* 2019;24:101976.
- 41 Gül AI, Özkırış M, Aydın R, Şimşek G, Saydam L. Coexistence of anxiety sensitivity and psychiatric comorbidities in patients with chronic tinnitus. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:413-418. Published 2015 Feb 19.
- 42 Marciano E, Carrabba L, Giannini P, et al. Psychiatric comorbidity in a population of outpatients affected by tinnitus. *Int J Audiol.* 2003;42:4–9.
- 43 Jay M. Bhatt, M.D., Neil Bhattacharyya, M.D., F.A.C.S., and Harrison W. Lin, M.D. Relationships Between Tinnitus And The Prevalence Of Anxiety And Depression, *Laryngoscope.* 2017 Feb; 127(2): 466–469
- 44 Jänig W., Levine J. D. Autonomic-endocrine-immune interactions in acute and chronic pain. In: McMahon S. B., Koltzenburg M., editors. *Wall and Melzack's Textbook of Pain.* Amsterdam, The Netherlands: Elsevier; 2006. pp. 205–218.
- 45 Calvo M, Dawes JM, Bennett DL. The role of the immune system in the generation of neuropathic pain. *Lancet Neurol.* 2012 Jul;11(7):629-42.
- 46 Iannotta M, Belardo C, Trotta MC, et al. N-palmitoyl-D-glucosamine, a Natural Monosaccharide-Based Glycolipid, Inhibits TLR4 and Prevents LPS-Induced Inflammation and Neuropathic Pain in Mice. *Int J Mol Sci.* 2021;22(3):1491. Published 2021 Feb 2.
- 47 Aazh H, Moore BC, Lammaing K, Cropley M. Tinnitus and hyperacusis therapy in a UK National Health Service audiology department: Patients' evaluations of the effectiveness of treatments. *Int J Audiol.* 2016;55(9):514-522.
- 48 Aazh H, Knipper M, Danesh AA, et al. Insights from the third international conference on hyperacusis: causes, evaluation, diagnosis, and treatment. *Noise Health.* 2018;20(95):162-170.
- 49 Cederroth CR, Lugo A, Edvall NK, et al. Association between Hyperacusis and Tinnitus. *J Clin Med.* 2020;9(8):2412. Published 2020 Jul 28.
- 50 Møller A. R. Misophonia, phonophobia, and ‘exploding head’ syndrome. In: Møller A. R., Langguth B., De Ridder D., Kleinjung T., editors. *Textbook of Tinnitus.* New York, NY, USA: Springer; 2011. pp. 25–27.
- 51 Cavanna A. E., Seri S. Misophonia: current perspectives. *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2015;11:2117–2123. doi: 10.2147/ndt.s81438.
- 52 Jastreboff M., Jastreboff P. Components of decreased sound tolerance: hyperacusis, misophonia, phonophobia. *ITHS Newsletter.* 2001;2:5–7.
- 53 Otaiku AI. Did René Descartes Have Exploding Head Syndrome?. *J Clin Sleep Med.* 2018;14(4):675-678. Published 2018
- 54 Chung JH, Byun H, Lee SH, Park CW, Jang EY. Temperament and character traits in patients with tinnitus: a prospective case series with comparisons. *Clin Otolaryngol.* 2017; 42:397-403.
- 55 Parade SH, Armstrong LM, Dickstein S, Seifer R. Family Context Moderates the Association of Maternal Postpartum Depression and Stability of Infant Temperament. *Child Dev.* 2018;89(6):2118-2135.
- 56 Beekman C, Neiderhiser JM, Buss KA, et al. The Development of Early Profiles of Temperament: Characterization, Continuity, and Etiology. *Child Dev.* 2015;86(6):1794-1811.

- 57 Akiskal, H.S., Mendlowicz, M.V., Girardin, J.-L., Rapaport, M.H., Kelsoe, J.R., Gillin, J.C., Smith, T.L., 2005b. TEMPS-A: validation of a short-version of a self-rated instrument designed to measure variations in temperament. *J. Affect. Disord.* 85, 45–52.
- 58 . Akiskal, H.S., Akiskal, K., Allilaire, J.F., Azorin, J.-F., Bourgeois, M.L., Sechter, D., Fraud, J.-P., Chatenêt-Duchêne, L., Lancrenon, S., Perugi, G., Hantouche, E.G., 2005c. Validating affective temperaments in their subaffective and socially positive attributes: psychometric, clinical and familial data from a French national study. *J. Affect. Disord.* 85, 9–36.
- 59 Fountoulakis KN, Gonda X. Modeling human temperament and character on the basis of combined theoretical approaches. *Ann Gen Psychiatry.* 2019;18:21. Published 2019 Sep 17.
- 60 Borkowska A., Bieliński M., Szczyński W., Szwed K., Tomaszewska M., Kałwa A., Lesiewska N., Junik R., Gołębiewski M., Sikora M., et al. Effect of the 5-HTTLPR polymorphism on affective temperament, depression and body mass index in obesity. *J. Affect. Disord.* 2015;184:193–197..
- 61 Akiskal, H.S., Akiskal, K.K., Haykal, R.F., Manning, J.S., Connor, P.D., 2005a. TEMPS-A: progress towards validation of a self-rated clinical version of the Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Autoquestionnaire. *J. Affect. Disord.* 85 (1–2), 3–16.
- 62 Lesiewska N, Borkowska A, Junik R, et al. The Association Between Affective Temperament Traits and Dopamine Genes in Obese Population. *Int J Mol Sci.* 2019;20(8):1847. Published 2019 Apr 15.
- 63 Akiskal, H.S., Akiskal, K., Allilaire, J.F., Azorin, J.-F., Bourgeois, M.L., Sechter, D., Fraud, J.-P., Chatenêt-Duchêne, L., Lancrenon, S., Perugi, G., Hantouche, E.G., 2005c. Validating affective temperaments in their subaffective and socially positive attributes: psychometric, clinical and familial data from a French national study. *J. Affect. Disord.* 85, 9–36.
- 64 Akiskal, H.S., Kilzieh, N., Maser, J.D., Clayton, P.J., Schttler, P.J., Shea, M.T., Endicott, J., Schftner, W., Hirschfeld, R.M., Keller, M.B., 2006. The distinct temperament profiles of bipolar I, bipolar II and unipolar patients. *J. Affect. Disord.* 92, 19–33.
- 65 Camacho A, Simmons AN, Ng B, Matthews SC, Akiskal HS. A factor analysis of different temperament domains in a border region in rural Southern California. *J Affect Disord.* 2010;126(1-2):46-48.
- 66 House JW, Brackmann DE: Tinnitus: surgical treatment. *Ciba Found Symp* 1981; 85: 204–16.
- 67 Norena AJ: An integrative model of tinnitus based on a central gain controlling neural sensitivity. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35: 1089–109.
- 68 Koops EA, Renken RJ, Lanting CP, van Dijk P. Cortical Tonotopic Map Changes in Humans Are Larger in Hearing Loss Than in Additional Tinnitus. *J Neurosci.* 2020;40(16):3178-3185.
- 69 Yang S, Weiner BD, Zhang LS, Cho SJ, Bao S: Homeostatic plasticity drives tinnitus perception in an animal model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 14974–9
- 70 Vielsmeier V, Strutz J, Kleinjung T, Schecklmann M, Kreuzer PM, Landgrebe M, et al.: Temporomandibular joint disorder complaints in tinnitus: further hints for a putative tinnitus subtype. *PLoS One* 2012; 7: e38887.
- 71 Leaver AM, Seydell-Greenwald A, Rauschecker JP. Auditory-limbic interactions in chronic tinnitus: Challenges for neuroimaging research. *Hear Res.* 2016;334:49-57.

- 72 Poepl TB, Langguth B, Lehner A, et al. Brain stimulation-induced neuroplasticity underlying therapeutic response in phantom sounds. *Hum Brain Mapp.* 2018;39(1):554-562. doi:10.1002/hbm.23864
- 73 Zhang L, Wu C, Martel DT, West M, Sutton MA, Shore SE. Remodeling of cholinergic input to the hippocampus after noise exposure and tinnitus induction in Guinea pigs. *Hippocampus.* 2019;29(8):669-682.
- 74 Roberts LE. Neural synchrony and neural plasticity in tinnitus. In: Møller AR, Langguth B, DeRidder D, Kleinjung T, editors. *Textbook of Tinnitus.* New York: Springer; 2011. pp. 103
- 75 Shore SE, Wu C. Mechanisms of Noise-Induced Tinnitus: Insights from Cellular Studies. *Neuron.* 2019;103(1):8-20.
- 76 Sereda M, Edmondson-Jones M, Hall DA. Relationship between tinnitus pitch and edge of hearing loss in individuals with a narrow tinnitus bandwidth. *Int J Audiol.* 2015; 54: 249-25
- 77 Buzo BC, Carvallo RM. Psychoacoustic analyses of cochlear mechanisms in tinnitus patients with normal auditory thresholds. *Int J Audiol.* 2014;53:40
- 78 Noreña A.J., Farley B.J. Tinnitus-related neural activity: theories of generation, propagation, and centralization. *Hear. Res.* 2013;295:161–171
- 79 Adjamian P, Hall DA, Palmer AR, Allan TW, Langers DR. Neuroanatomical abnormalities in chronic tinnitus in the human brain. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;45(100):119-133.
- 80 Milner R, Lewandowska M, Ganc M, et al. Electrophysiological correlates of focused attention on low- and high-distressed tinnitus. *PLoS One.* 2020;15(8):e0236521. Published 2020 Aug.
- 81 Melcher, JR. Human brain imaging of tinnitus. In: Eggermont, JJ.; Zeng, FG.; Popper, AN.; Fay, RN., editors. *Tinnitus.* New York: Springer; 2012. p. 163-185.
- 82 Weisz N, Moratti S, Meinzer M, Dohrmann K, Elbert T. Tinnitus perception and distress is related to abnormal spontaneous brain activity as measured by magnetoencephalography. *PLoS Med.* 2005;2(6):e153.
- 83 Baizer JS, Manohar S, Paolone NA, Weinstock N, Salvi RJ. Understanding tinnitus: the dorsal cochlear nucleus, organization and plasticity. *Brain Res.* 2012; 1485:40–53.
- 84 Eggermont J.J. Hearing loss, hyperacusis, or tinnitus: what is modelled in animal research? *Hear. Res.* 2013;295:140–149.
- 85 Jastreboff PJ, Brennan JF, Sasaki CT. An animal model for tinnitus. *Laryngoscope.* 1988; 98(3):280–286.
- 86 Mulders WH, Vooys V, Makowiecki K, Tang AD, Rodger J. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in an animal model of tinnitus. *Sci Rep.* 2016;6:38234. Published 2016 Dec.
- 87 Lauer AM, Larkin G, Jones A, May BJ. Behavioral Animal Model of the Emotional Response to Tinnitus and Hearing Loss. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2018;19(1):67-81.
- 88 Heffner HE. A two-choice sound localization procedure for detecting lateralized tinnitus in animals. *Behav Res Methods.* 2011; 43(2):577–589.
- 89 Hayes SH, Radziwon KE, Stolzberg DJ, Salvi RJ. Behavioral models of tinnitus and hyperacusis in animals. *Front Neurol.* 2014;5:179.
- 90 Guitton MJ. Tinnitus: pathology of synaptic plasticity at the cellular and system levels. *Front Syst Neurosci.* 2012; 6:12.
- 91 Lobarinas E, Hayes SH, Allman BL. The gap-startle paradigm for tinnitus screening in animal models: limitations and optimization. *Hear Res.* 2013; 295:150–160.

- 92 Eggermont JJ, Roberts LE. Tinnitus: animal models and findings in humans. *Cell Tissue Res.* 2015;361(1):311-336.
- 93 Ralli M, Lobarinas E, Fetoni AR, Stolzberg D, Paludetti G, Salvi R. Comparison of salicylate- and quinine-induced tinnitus in rats: development, time course, and evaluation of audiologic correlates. *Otol Neurotol.* 2010;31(5):823-831.
- 94 Zhang J, Zhang Z, Huang S, et al. Differences in Clinical Characteristics and Brain Activity between Patients with Low- and High-Frequency Tinnitus. *Neural Plast.* 2020;2020:5285362. Published 2020 Jul 26.
- 95 Noreña AJ. An integrative model of tinnitus based on a central gain controlling neural sensitivity. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011; 35(5):1089–1109.
- 96 Richardson BD, Brozoski TJ, Ling LL, Caspary DM. Targeting inhibitory neurotransmission in tinnitus. *Brain Res.* 2012; 1485:77–87.
- 97 Dehmel S, Pradhan S, Koehler S, Bledsoe S, Shore S. Noise overexposure alters long-term somatosensory-auditory processing in the dorsal cochlear nucleus--possible basis for tinnitus-related hyperactivity? *J Neurosci.* 2012 Feb 1;32(5):1660-71..
- 98 Melamed SB, Kaltenbach JA, Church MW, Burgio DL, Afman CE. Cisplatin-induced increases in spontaneous neural activity in the dorsal cochlear nucleus and associated outer hair cell loss. *Audiology.* 2000; 39(1):24–29.
- 99 Wu C, Martel DT, Shore SE. Increased Synchrony and Bursting of Dorsal Cochlear Nucleus Fusiform Cells Correlate with Tinnitus. *J Neurosci.* 2016 Feb 10;36(6):2068-73.
- 100 Shore SE, Roberts LE, Langguth B. Maladaptive plasticity in tinnitus--triggers, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol.* 2016 Mar;12(3):150-60
- 101 Mao M, Montgomery JM, Kubke MF, Thorne PR. The Structural Development of the Mouse Dorsal Cochlear Nucleus. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2015;16(4):473-486
- 102 Dehmel S, Eisinger D, Shore SE. Gap prepulse inhibition and auditory brainstem-evoked potentials as objective measures for tinnitus in guinea pigs. *Front Syst Neurosci.* 2012; 6:42.
- 103 Ralli M, Greco A, Turchetta R, Altissimi G, de Vincentiis M, Cianfrone G. Somatosensory tinnitus: Current evidence and future perspectives. *J Int Med Res.* 2017;45(3):933-947.
- 104 Ostermann K, Lurquin P, Horoi M, Cotton P, Hervé V, Thill MP. Somatic tinnitus prevalence and treatment with tinnitus retraining therapy. *B-ENT.* 2016;12(1):59-65..
- 105 Michiels S, Ganz Sanchez T, Oron Y, et al. Diagnostic Criteria for Somatosensory Tinnitus: A Delphi Process and Face-to-Face Meeting to Establish Consensus. *Trends Hear.* 2018;22:2331216518796403.
- 106 Vogler DP, Robertson D, Mulders WH. Hyperactivity in the ventral cochlear nucleus after cochlear trauma. *J Neurosci.* 2011; 31(18):6639–6645.
- 107 Robertson D, Bester C, Vogler D, Mulders WH. Spontaneous hyperactivity in the auditory midbrain: relationship to afferent input. *Hear Res.* 2013; 295:124–129.
- 108 Robertson, D.; Mulders, WH. The inferior colliculus: involvement in hyperactivity and tinnitus. In: Eggermont, JJ.; Zeng, FG.; Popper, AN.; Fay, RN., editors. *Tinnitus.* New York: Springer; 2012. p. 121-135.
- 109 Stolzberg D, Salvi RJ, Allman BL. Salicylate toxicity model of tinnitus. *Front Syst Neurosci.* 2012; 6:28.
- 110 Leaver AM, Renier L, Chevillet MA, Morgan S, Kim HJ, Rauschecker JP. Dysregulation of limbic and auditory networks in tinnitus. *Neuron.* 2011; 69(1):33–43.

- 111 Malouff JM, Schutte NS, Zucker LA. Tinnitus-related distress: a review of recent findings. *Curr Psychiatry Rep.* 2011; 13(1):31–36.
- 112 Kapolowicz MR, Thompson LT. Plasticity in Limbic Regions at Early Time Points in Experimental Models of Tinnitus. *Front Syst Neurosci.* 2020;13:88. Published 2020 Jan 24.
- 113 Seydell-Greenwald A, Raven EP, Leaver AM, Turesky TK, Rauschecker JP. Diffusion imaging of auditory and auditory-limbic connectivity in tinnitus: preliminary evidence and methodological challenges. *Neural Plast.* 2014;2014:145943.
- 114 Noreña A.J., Farley B.J. Tinnitus-related neural activity: theories of generation, propagation, and centralization. *Hear. Res.* 2013;295:161–171.
- 115 Yang S, Weiner BD, Zhang LS, Cho SJ, Bao S. Homeostatic plasticity drives tinnitus perception in an animal model. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011; 108(36):14974–14979.
- 116 Middleton JW, Tzounopoulos T. Imaging the neural correlates of tinnitus: a comparison between animal models and human studies. *Front Syst Neurosci.* 2012; 6:35.
- 117 Ueyama T, Donishi T, Ukai S, et al. Brain regions responsible for tinnitus distress and loudness: a resting-state fMRI study. *PLoS One.* 2013;8(6):e67778. Published 2013 Jun 25.
- 118 Araneda R, Renier L, Dricot L, et al. A key role of the prefrontal cortex in the maintenance of chronic tinnitus: An fMRI study using a Stroop task. *Neuroimage Clin.* 2017;17:325-334. Published 2017 Oct 31.
- 119 Dehaene S, Changeux JP. Experimental and theoretical approaches to conscious processing. *Neuron.* 2011; 70(2):200–227.
- 120 De Ridder D, Elgoyhen AB, Romo R, Langguth B. Phantom percepts: tinnitus and pain as persisting aversive memory networks. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011; 108(20):8075–8080.
- 121 Pattyn T, Van Den Eede F, Vanneste S, Cassiers L, Veltman DJ, Van De Heyning P, Sabbe BCG. Tinnitus and anxiety disorders: A review. *Hear Res.* 2016 Mar;333:255-265.
- 122 Chen YC, Xia W, Chen H, et al. Tinnitus distress is linked to enhanced resting-state functional connectivity from the limbic system to the auditory cortex. *Hum Brain Mapp.* 2017;38(5):2384-2397.
- 123 Wu C, Martel DT, Shore SE. Increased Synchrony and Bursting of Dorsal Cochlear Nucleus Fusiform Cells Correlate with Tinnitus. *J Neurosci.* 2016;36(6):2068-2073.
- 124 Wu C, Stefanescu RA, Martel DT, Shore SE. Tinnitus: Maladaptive auditory-somatosensory plasticity. *Hear Res.* 2016;334:20-29.
- 125 Sereda M, Hall DA, Bosnyak DJ, et al. Re-examining the relationship between audiometric profile and tinnitus pitch. *Int J Audiol.* 2011; 50(5):303–312.
- 126 Wang F, Zuo L, Hong B, et al. Tonotopic reorganization and spontaneous firing in inferior colliculus during both short and long recovery periods after noise overexposure. *J Biomed Sci.* 2013;20(1):91.
- 127 Jastreboff PJ. Phantom auditory perception(Tinnitus) mechanisms of generation and perception. *Neurosci Res.* 1990 ;8:221-25

- 128 Noreña AJ. An integrative model of tinnitus based on a central gain controlling neural sensitivity. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011; 35(5):1089–1109.

- 129 Ortmann M, Müller N, Schlee W, Weisz N. Rapid increases of gamma power in the auditory cortex following noise trauma in humans. *Eur J Neurosci.* 2011; 33(3):568–575.
- 130 Hübener M., Bonhoeffer T. Neuronal plasticity: beyond the critical period. *Cell.* 2014;159:727–737.
- 131 Eggermont J.J., Tass P.A. Maladaptive neural synchrony in tinnitus: origin and restoration. *Front. Neurol.* 2015;6:29..
- 132 Joos K, Vanneste S, De Ridder D. Disentangling depression and distress networks in the tinnitus brain. *PLoS One.* 2012;7(7):e40544.8.
- 133 Rauschecker JP, Leaver AM, Mühlau M. Tuning out the noise: limbic-auditory interactions in tinnitus. *Neuron.* 2010; 66(6):819–826.
- 134 Soleymani T, et al. Surgical approaches to tinnitus treatment: A review and novel approaches. *Surg Neurol Int.* 2011;2:154.
- 135 Blasco MA, Redleaf MI. Cochlear implantation in unilateral sudden deafness improves tinnitus and speech comprehension: meta-analysis and systematic review. *Otol Neurotol.* 2014;35(8):1426–32.
- 136 Cima, R.F.F., Mazurek, B., Haider, H. *et al.* A multidisciplinary European guideline for tinnitus: diagnostics, assessment, and treatment. *HNO* **67**, 10–42 (2019).
- 137 Hallam R., Rachmann S., Hinchcliffe R. Psychological aspects of tinnitus. In: Rachmann S., editor. *Contributions to Medical Psychology.* Vol. 3. Pergamon Press; Oxford: 1984. pp. 31–54.
- 138 McKenna L, Handscomb L, Hoare DJ, Hall DA. A scientific cognitive-behavioral model of tinnitus: novel conceptualizations of tinnitus distress. *Front Neurol.* 2014;5:196.
- 139 Conrad I, Kleinstäuber M, Jasper K, Hiller W, Andersson G, Weise C. The role of dysfunctional cognitions in patients with chronic tinnitus. *Ear Hear.* 2015;36(5):e279–e289
- 140 Baguley D. M., Andersson G. Factor analysis of the tinnitus handicap inventory. *American Journal of Audiology.* 2003;12(1):31–34
- 141 Wilson PH, Henry J, Bowen M, Haralambous G. Tinnitus reaction questionnaire: psychometric properties of a measure of distress associated with tinnitus. *J Speech Hear Res.* 1991 Feb;34(1):197-201.
- 142 Hofrichter NA, Brueggemann P, Goebel G, Mazurek B, Rose M. Maintaining the legacy and moving forward: The new tinnitus questionnaire short form version 2. *J Psychosom Res.* 2020 Nov;138:110248.
- 143 Zeman F, Koller M, Schecklmann M, Langguth B, Landgrebe M; TRI database study group. Tinnitus assessment by means of standardized self-report questionnaires: psychometric properties of the Tinnitus Questionnaire (TQ), the Tinnitus Handicap Inventory (THI), and their short versions in an international and multi-lingual sample.
- 144 Olsen US, Lello E, Nagaraj VS, Reimer Å, Ibertsson T, Brännström J. Factors affecting severity of tinnitus - a follow-up study of tinnitus subjects at an Ear Nose Throat clinic in Sweden. *Int Tinnitus J.* 2013;18(2):115-21..
- 145 Meikle MB, Henry JA, Griest SE, Stewart BJ, Abrams HB, McArdle R, Folmer RL et al. The tinnitus functional index: development of a new clinical measure for chronic, intrusive tinnitus. *Ear Hear.* 2012;33(2):153–176
- 146 Fackrell K, Hall DA, Barry J, Hoare DJ. Performance of the Tinnitus Functional Index as a diagnostic instrument in a UK clinical population. *Hear Res.* 2018; 358:74–85

- 147 Jacques D, Dubois T, Zdanowicz N, Garin P, Gilain C. Multidisciplinary Management of Chronic Tinnitus in Audiophonology Centre: Survey of Psychiatric Comorbidities and Psychotropic Medications Use Over 10 Years of Activity. *Psychiatr Danub*. 2020 Sep;32(Suppl 1):29-32.
- 148 Pupiћ-Bakrač J, Pupiћ-Bakrač A. Comorbidity of Chronic Tinnitus and Psychological Stress - Which Came First, the Chicken or the Egg? *Psychiatr Danub*. 2020 Nov;32(Suppl 4):412-419.
- 149 Mulders WH, McMahan C, Robertson D. Effects of chronic furosemide on central neural hyperactivity and cochlear thresholds after cochlear trauma in Guinea pig. *Front Neurol*. 2014 Aug 8;5:146..
- 150 Kim DK, Chung DY, Bae SC, Park KH, Yeo SW, Park SN. Diagnostic value and clinical significance of stress hormones in patients with tinnitus. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014 Nov;271(11):2915-21.
- 151 Schaaf H, Flohre S, Hesse G, Gieler U. Chronischer Stress als Einflussgröße bei Tinnituspatienten [Chronic stress as an influencing factor in tinnitus patients]. *HNO*. 2014 Feb;62(2):108-14. German.
- 152 Peter N, Kleinjung T. Neuromodulation for tinnitus treatment: an overview of invasive and non-invasive techniques. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2019;20(2):116-130.
- 153 Luyten TR, Jacquemin L, Van Looveren N, Declau F, Franssen E, Cardon E, De Bodt M, Topsakal V, Van de Heyning P, Van Rompaey V, Gilles A. Bimodal Therapy for Chronic Subjective Tinnitus: A Randomized Controlled Trial of EMDR and TRT Versus CBT and TRT. *Front Psychol*. 2020 Sep 10;11:2048.
- 154 Langguth B, De Ridder D. Tinnitus: therapeutic use of superficial brain stimulation. *Handb Clin Neurol*. 2013;116:441-67.
- 155 Suratwala NB. Tinnitus: Our experience with intratympanic instillation of 2% Xylocaine. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;49(Suppl 1):63-66.
- 156 Vermeij P, Hulshof JH. Dose finding of tocainide in the treatment of tinnitus. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1986 Apr;24(4):207-12.
- 157 Beebe Palumbo D, Joos K, De Ridder D, Vanneste S. The Management and Outcomes of Pharmacological Treatments for Tinnitus. *Curr Neuropharmacol*. 2015;13(5):692-700..
- 158 Han SS, Nam EC, Won JY, Lee KU, Chun W, Choi HK, Levine RA. Clonazepam quiets tinnitus: a randomised crossover study with Ginkgo biloba. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Aug;83(8):821-7.
- 159 Nyenhuis N, Golm D, Kröner-Herwig B. A systematic review and meta-analysis on the efficacy of self-help interventions in Tinnitus. *Cogn Behav The*. 2013;42(2):159-169
- 160 Hoekstra CE, Rynja SP, van Zanten GA, Rovers MM. Anticonvulsants for tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jul 6;2011(7):CD007960..
- 161 Ciodaro F, Mannella VK, Cammaroto G, Bonanno L, Galletti F, Galletti B. Oral gabapentin and intradermal injection of lidocaine: is there any role in the treatment of moderate/severe tinnitus? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015 Oct;272(10):2825-30.
- 162 Husain FT. Perception of, and Reaction to, Tinnitus: The Depression Factor. *Otolaryngol Clin North Am*. 2020 Aug;53(4):555-561.
- 163 Person OC, Puga ME, da Silva EM, Torloni MR. Zinc supplementation for tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Nov 23;11(11):CD009832.
- 164 Shim HJ, Lee ES, An YH, Kim DH. Comparison of Long-Term Outcome of Intratympanic Dexamethasone Therapy between Acute Noise-Induced Tinnitus and Acute Idiopathic Tinnitus. *J Int Adv Otol*. 2017 Apr;13(1):53-60.

- 165 Elzayat S, Ragab S, Eisa M, Amer M, Mandour MF, Mehrnaz M. Evaluation of Adding Lidocaine to Dexamethasone in the Intra-tympanic Injection for Management of Tinnitus: A Prospective, Randomized, Controlled Double-blinded Trial. *Int Tinnitus J.* 2018 Jun 1;22(1):54-59.
- 166 Kimball SH, Johnson CE, Baldwin J, Barton K, Mathews C, Danhauer JL. Hearing Aids as a Treatment for Tinnitus Patients with Slight to Mild Sensorineural Hearing Loss. *Semin Hear.* 2018 May;39(2):123-134.
- 167 Matsuzaki S, Oishi N, Ogawa K. Severe tinnitus in a patient with acquired deafness for over 50 years: a case report. *Biopsychosoc Med.* 2018 Nov 26;12:17.
- 168 Larsen DG, Ovesen T. [Tinnitus guidelines and treatment]. *Ugeskr Laeger.* 2014 Oct 13;176(42):V04140242. Danish.
- 169 Yang S, Weiner BD, Zhang LS, Cho SJ, Bao S. Homeostatic plasticity drives tinnitus perception in an animal model. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Sep 6;108(36):14974-9.
- 170 Nash B, Carlson ML, Van Gompel JJ. Microvascular decompression for tinnitus: systematic review. *J Neurosurg.* 2017 Apr;126(4):1148-1157.
- 171 Esmaili AA, Renton J. A review of tinnitus. *Aust J Gen Pract.* 2018 Apr;47(4):205-208..
- 172 Borges ALF, Duarte PLES, Almeida RBS, Ledesma ALL, Azevedo YJ, Pereira LV, Bahmad F Jr. Cochlear implant and tinnitus-a meta-analysis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2020 Dec 8;S1808-8694(20)30215-9.
- 173 Tyler R, Cacace A, Stocking C, Tarver B, Engineer N, Martin J, Deshpande A, Stecker N, Pereira M, Kilgard M, Burrell C, Pierce D, Rennaker R, Vanneste S. Vagus Nerve Stimulation Paired with Tones for the Treatment of Tinnitus: A Prospective Randomized Double-blind Controlled Pilot Study in Humans. *Sci Rep.* 2017 Sep 20;7(1):11960.
- 174 De Ridder D, Vanneste S, Engineer ND, Kilgard MP. Safety and efficacy of vagus nerve stimulation paired with tones for the treatment of tinnitus: a case series. *Neuromodulation.* 2014 Feb;17(2):170-9..
- 175 Bonaz B, Picq C, Sinniger V, Mayol JF, Clarençon D. Vagus nerve stimulation: from epilepsy to the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Neurogastroenterol Motil.* 2013 Mar;25(3):208-21.
- 176 Folmer RL, Theodoroff SM, Martin WH, Shi Y. Experimental, controversial, and futuristic treatments for chronic tinnitus. *J Am Acad Audiol.* 2014 Jan;25(1):106-25.
- 177 van Westerloo DJ. The vagal immune reflex: a blessing from above. *Wien Med Wochenschr.* 2010 Mar;160(5-6):112-7.
- 178 Wegger M, Ovesen T, Larsen DG. Acoustic Coordinated Reset Neuromodulation: A Systematic Review of a Novel Therapy for Tinnitus. *Front Neurol.* 2017 Feb 13;8:36.
- 179 Bauer CA, Berry JL, Brozoski TJ. The effect of tinnitus retraining therapy on chronic tinnitus: A controlled trial. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2017;2(4):166-177.
- 180 Tyler RS, Noble W, Coelho CB, Ji H. Tinnitus retraining therapy: mixing point and total masking are equally effective. *Ear Hear.* 2012;33(5):588-594
- 181 Parazzini M, Del Bo L, Jastreboff M, Tognola G, Ravazzani P. Open ear hearing aids in tinnitus therapy: an efficacy comparison with sound generators. *Int J Audiol.* 2011; 50(8):548-553

- 182 Nyenhuis N, Golm D, Kröner-Herwig B. A systematic review and meta-analysis on the efficacy of self-help interventions in Tinnitus. *Cogn Behav Ther.* 2013;42(2):159–169
- 183 Kim JI, Choi JY, Lee DH, Choi TY, Lee MS, Ernst E. Acupuncture for the treatment of tinnitus: a systematic review of randomized clinical trials. *BMC Complement Altern Med.* 2012 Jul 17;12:97.
- 184 Folmer RL, Theodoroff SM, Martin WH, Shi Y. Experimental, controversial, and futuristic treatments for chronic tinnitus. *J Am Acad Audiol.* 2014 Jan;25(1):106-25.
- 185 Chasis H. Appreciation of the Keith, Wagener, and Barker classification of hypertensive disease. *Am J Med Sci.* 1974 Dec;268(6):347-51.
- 186 Ristić-Ignjatović D, Hinić D, Bessonov D, Akiskal HS, Akiskal KK, Ristić B. Towards validation of the short TEMPS-A in non-clinical adult population in Serbia. *J Affect Disord.* 2014 Aug;164:43-9.
- 187 John AB, Kreisman BM, Pallett S. Validity of hearing impairment calculation methods for prediction of self-reported hearing handicap. *Noise Health.* 2012 Jan-Feb;14(56):13-20
- 188 Akiskal HS, Akiskal KK. TEMPS: Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego. *J Affect Disord.* 2005 Mar;85(1-2):1-2.
- 189 Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje lipidskih poremećaja, СІР – Каталогизација у публикацији. Народна библиотека Србије, Београд, 616-008.9:577.125 (083.1), 2011, стр. 16-17
- 191 McCormack A, Edmondson-Jones M, Somerset S, Hall D. A systematic review of the reporting of tinnitus prevalence and severity. *Hear Res.*
- 192 Kompis M, Pelizzone M, Dillier N, Allum J, DeMin N, Senn P. Tinnitus before and 6 months after cochlear implantation. *Audiol Neurootol.* 2012;17(3):161-8.
- 193 Quaranta N, Wagstaff S, Baguley DM. Tinnitus and cochlear implantation. *Int J Audiol.* 2004 May;43(5):245-51.
- 194 Xiong B, Liu Z, Liu Q, Peng Y, Wu H, Lin Y, Zhao X, Sun W. Missed hearing loss in tinnitus patients with normal audiograms. *Hear Res.* 2019 Dec;384:107826.
- 195 Sereda M, Edmondson-Jones M, Hall DA. Relationship between tinnitus pitch and edge of hearing loss in individuals with a narrow tinnitus bandwidth. *Int J Audiol.* 2015 Apr;54(4):249-56.
- 196 Pan T, Tyler RS, Ji H, Coelho C, Gehringer AK, Gogel SA. The relationship between tinnitus pitch and the audiogram. *Int J Audiol.* 2009 May;48(5):277-94.
- 197 Song Z, Wu Y, Tang D, et al. Tinnitus Is Associated With Extended High-frequency Hearing Loss and Hidden High-frequency Damage in Young Patients. *Otol Neurotol.* 2021;42(3):377-383.
- 198 Schaette R, McAlpine D. Tinnitus with a normal audiogram: physiological evidence for hidden hearing loss and computational model. *J Neurosci* 2011; 31:13452–13457.
- 199 Kreuzer PM, Vielsmeier V, Langguth B. Chronic tinnitus: an interdisciplinary challenge. *Dtsch Arztebl Int.* 2013 Apr;110(16):278-84. doi: 10.3238/arztebl.2013.0278. Epub 2013 Apr 19.
- 200 Liberman MC. Noise-Induced Hearing Loss: Permanent Versus Temporary Threshold Shifts and the Effects of Hair Cell Versus Neuronal Degeneration. *Adv Exp Med Biol.* 2016;875:1-7.
- 201 Fournier P, Wrzosek M, Paolino M, Paolino F, Quemar A, Noreña AJ. Comparing Tinnitus Tuning Curves and Psychoacoustic Tuning Curves. *Trends Hear.* 2019 Jan-Dec;23:2331216519878539.

- 202 Ralli M, Balla MP, Greco A, Altissimi G, Ricci P, Turchetta R, de Virgilio A, de Vincentiis M, Ricci S, Cianfrone G. Work-Related Noise Exposure in a Cohort of Patients with Chronic Tinnitus: Analysis of Demographic and Audiological Characteristics. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Sep 8;14(9):1035.
- 203 Eggermont J.J. & Roberts L.E. 2004. The neuroscience of tinnitus. *Trends Neurosci*, 27, 676–682.
- 204 Vielsmeier V, Lehner A, Strutz J, et al. The Relevance of the High Frequency Audiometry in Tinnitus Patients with Normal Hearing i Conventional Pure-Tone Audiometry. *Biomed Research International*. 2015 ;2015:302515.
- 205 Schecklmann M, Vielsmeier V, Steffens T, Landgrebe M, Langguth B, Kleinjung T. Relationship between Audiometric slope and tinnitus pitch in tinnitus patients: insights into the mechanisms of tinnitus generation. *PLoS One*. 2012;7(4):e34878.
- 206 Mores JT, Bozza A, Magni C, Casali RL, Amaral MIRD. Clinical profile and implications of tinnitus in individuals with and without hearing loss. *Codas*. 2019 Oct 17;31(6):e20180029. Portuguese, English.
- 207 Xiong B, Liu Z, Liu Q, Peng Y, Wu H, Lin Y, Zhao X, Sun W. Missed hearing loss in tinnitus patients with normal audiograms. *Hear Res*. 2019 Dec;384:107826.
- 208 Song K, Shin SA, Chang DS, Lee HY. Audiometric Profiles in Patients With Normal Hearing and Bilateral or Unilateral Tinnitus. *Otol Neurotol*. 2018 Jul;39(6):e416-e421.
- 209 Raj-Koziak D, Gos E, Świerniak W, Karpiesz L, Niedziałek I, Włodarczyk E, Skarżyński H, Skarżyński PH. Relationship Between Tinnitus Loudness Measure by Visual Analogue Scale and Psychoacoustic Matching of Tinnitus Loudness. *Otol Neurotol*. 2019 Jan;40(1):16-21.
- 210 Nascimento IDP, Almeida AA, Diniz J Junior, Martins ML, Freitas TMMWC, Rosa MRDD. Tinnitus evaluation: relationship between pitch matching and loudness, visual analog scale and tinnitus handicap inventory. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2019 Sep-Oct;85(5):611-616.
- 211 Tai Y, Husain FT. Right-Ear Advantage for Speech-in-Noise Recognition in Patients with Nonlateralized Tinnitus and Normal Hearing Sensitivity. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2018 Apr;19(2):211-221.
- 212 Ban ML, Liang Y, Yuan YX. [Evaluation of primary tinnitus with fine puretone test and estimate of the technique]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2019 Jan;33(1):52-56.
- 213 Vaisbuch Y, Santa Maria PL. Age-Related Hearing Loss: Innovations in Hearing Augmentation. *Otolaryngol Clin North Am*. 2018 Aug;51(4):705-723.
- 214 Gates GA, Mills JH. Presbycusis. *Lancet*. 2005 Sep 24-30;366(9491):1111-20..
- 215 Hahad O, Prochaska JH, Daiber A, Muenzel T. Environmental Noise-Induced Effects on Stress Hormones, Oxidative Stress, and Vascular Dysfunction: Key Factors in the Relationship between Cerebrocardiovascular and Psychological Disorders. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Nov 11;2019:4623109.
- 216 Acar S, Demirbüken İ, Algun C, Malkoç M, Tekin N. Is hypertension a risk factor for poor balance control in elderly adults? *J Phys Ther Sci*. 2015 Mar;27(3):901-4.
- 217 Yang P, Ma W, Zheng Y, Yang H, Lin H. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Association between Hypertension and Tinnitus. *Int J Hypertens*. 2015;2015:583493.
- 218 Figueiredo RR, de Azevedo AA, Penido Nde O. Tinnitus and arterial hypertension: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015 Nov;272(11):3089-94.
- 219 Figueiredo RR, Azevedo AA, Penido NO. Positive Association between Tinnitus and Arterial Hypertension. *Front Neurol*. 2016 Oct 5;7:171..

- 220 Negrila-Mezei A, Enache R, Sarafoleanu C. Tinnitus in elderly population: clinic correlations and impact upon QoL. *J Med Life*. 2011 Nov 14;4(4):412-6. Epub
- 221 Kim HJ, Lee HJ, An SY, Sim S, Park B, Kim SW, Lee JS, Hong SK, Choi HG. Analysis of the prevalence and associated risk factors of tinnitus in adults. *PLoS One*. 2015 May 28;10(5):e0127578.
- 222 Pirodda A, Saggese D, Ferri GG, et al. The role of hypotension in the pathogenesis of sudden hearing loss. *Audiology*. 1997;36:98-108.
- 223 Akinpelu OV, Ibrahim F, Waissbluth S, Daniel SJ. Histopathologic changes in the cochlea associated with diabetes mellitus--a review. *Otol Neurotol*. 2014 Jun;35(5):764-74.
- 224 Langguth B, Kreuzer PM, Kleinjung T, De Ridder D. Tinnitus: causes and clinical management. *Lancet Neurol* (2013) 12(9):920–30
- 225 Tomanic M, Belojevic G, Jovanovic A, Vasiljevic N, Davidovic D, Maksimovic K. Dietary Factors and Tinnitus among Adolescents. *Nutrients*. 2020 Oct 27;12(11):3291..
- 226 Padró T, Vilahur G, Badimon L. Dyslipidemias and Microcirculation. *Curr Pharm Des*. 2018;24(25):2921-2926..
- 227 Yücel H, Yücel A, Arbağ H, Cure E, Eryilmaz MA, Özer AB. Effect of statins on hearing function and subjective tinnitus in hyperlipidemic patients. *Rom J Intern Med*. 2019 Jun 1;57(2):133-140.
- 228 Lin CF, Lee KJ, Yu SS, Lin YS. Effect of comorbid diabetes and hypercholesterolemia on the prognosis of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*. 2016;126(1):142-149.
- 229 Hameed MK, Sheikh ZA, Ahmed A, Najam A. Atorvastatin in the management of tinnitus with hyperlipidemias. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2014 Dec;24(12):927-30.
- 230 Akbartabar Toori M PhD, Kiani F MSc, Sayehmiri F PhD, Sayehmiri K PhD, Mohsenzadeh Y MD, Ostovar R PhD, Angha P MSc, Mohsenzadeh Y MSc. Prevalence of Hypercholesterolemia, High LDL, and Low HDL in Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Med Sci*. 2018 Sep;43(5):449-465.
- 231 Odeh OI, Kuti MA, Fasunla AJ, Nwaorgu OG. Sensorineural Hearing Loss and Dyslipidemia: Is There Any Relationship? *West Afr J Med*. 2015 Jan-Mar;34(1):27-31.
- 232 Sutbas A, Yetiser S, Satar B, Akcam T, Karahatay S, Saglam K. Low-cholesterol diet and antilipid therapy in managing tinnitus and hearing loss in patients with noise-induced hearing loss and hyperlipidemia. *Int Tinnitus J*. 2007;13(2):143–149.
- 233 Pulec JL, Pulec MB, Mendoza I. Progressive sensorineural hearing loss, subjective tinnitus and vertigo caused by elevated blood lipids. (725-716, 728). *Ear Nose Throat J*. 1997;76(10):716–720.
- 234 Cabrera DeBuc D, Somfai GM, Koller A. Retinal microvascular network alterations: potential biomarkers of cerebrovascular and neural diseases. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017 Feb 1;312(2):H201-H212.
- 235 Hanff TC, Sharrett AR, Mosley TH, et al.. Retinal microvascular abnormalities predict progression of brain microvascular disease: an Atherosclerosis Risk in Communities Magnetic Resonance Imaging Study. *Stroke* 2014;45:1012–1017
- 236 Zhang Y, Shi C, Chen Y, Wang W, Huang S, Han Z, Lin X, Lu F, Shen M. Retinal Structural and Microvascular Alterations in Different Acute Ischemic Stroke Subtypes. *J Ophthalmol*. 2020 Dec 9;2020:8850309.
- 237 Drinkwater JJ, Davis TME, Hellbusch V, Turner AW, Bruce DG, Davis WA. Retinopathy predicts stroke but not myocardial infarction in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study Phase II. *Cardiovasc Diabetol*. 2020 Mar 31;19(1):43.

- 238 Hanff TC, Sharrett AR, Mosley TH, et al.. Retinal microvascular abnormalities predict progression of brain microvascular disease: an Atherosclerosis Risk in Communities Magnetic Resonance Imaging Study. *Stroke* 2014;45:1012–1017.
- 239 Wang H., Tian J., Yin D., Jiang S., Yang W., Han D., Yao S., Shao M. (2001). Regional glucose metabolic increases in left auditory cortex in tinnitus patients: a preliminary study with positron
- 240 Wallhausser-Franke E, Brade J, Seegmuller A, et al. Correction: Tinnitus: Distinguishing between Subjectively Perceived Loudness and Tinnitus-Related Distress. *PLoS One* 2012;7:9.
- 241 Geocze L, Mucci S, Penido Nde O. Systematic review on the evidences of an association between tinnitus and depression. *Braz J Otorhinolaryngol* 2013;79:106-11.
- 242 Massimo R, Antonio G, Giancarlo C. Somatosensory tinnitus: Current evidence and future perspectives. *J Int Med Res* 2017;45:933-47.
- 243 Wallhausser-Franke E, Hormann K, Repik I. Transition from Acute to Chronic Tinnitus: Predictors for the Development of Chronic Distressing Tinnitus. *Front Neurol* 2017;8:605.
- 244 Baigi A., Oden A., Almlid-Larsen V., Barrenas M. L., Holgers K. M. (2011). Tinnitus in the general population with a focus on noise and stress: a public health study. *Ear Hear.* 32, 787–789
- 245 Hasson D., Theorell T., Wallen M. B., Leineweber C., Canlon B. (2011). Stress and prevalence of hearing problems in the Swedish working population. *BMC Public Health* 11, 130. 10.1186/1471-2458-11-130
- 246 Veile A, Zimmermann H, Lorenz E, Becher H. Is smoking a risk factor for tinnitus? A systematic review, meta-analysis and estimation of the population attributable risk in Germany. *BMJ Open.* 2018 Feb 22;8(2):e016589.
- 247 Luciano M, Steardo L Jr, Sampogna G, Caivano V, Ciampi C, Del Vecchio V, Di Cerbo A, Giallonardo V, Zinno F, De Fazio P, Fiorillo A. Affective Temperaments and Illness Severity in Patients with Bipolar Disorder. *Medicina (Kaunas).* 2021 Jan 9;57(1):54..
- 248 Kesebir S, Gündoğar D, Küçüksubaşı Y, Yaylacı ET. The relation between affective temperament and resilience in depression:a controlled study. *J Affect Disord.* 2013;148:352–356
- 249 Trifunovic M, Zivic L, Ignjatovic-Ristic D, Sretenovic J, Rancic N, Ristic I. Which affective temperaments are most expressed in patients with chronic sub-jjective tinnitus? *Hippokratia.* 2020 Apr-Jun;24(2):77-83.
- 250 Rovai L, Maremmani AG, Rugani F, Bacciardi S, Pacini M, Dell'Osso L, Akiskal HS, Maremmani I. Do Akiskal & Mallya's affective temperaments belong to the domain of pathology or to that of normality? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(15):2065–2079.
- 251 Kobayashi S, Terao T, Shirahama M, Hatano K, Hirakawa H, Kohno K, Shiotsuki I, Ishii N. Relationship between hyperthymic temperament, self-directedness, and self-transcendence in medical students and staff members. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2019 May;73(5):277-283.
- 252 Vazquez G, Gonda X. Affective temperaments and mood disorders: A review of current knowledge. *Curr Psychiatry Rev.* 2013;9: 21–32.
- 253 Tas HI, Caglar O. The role of anxious temperament in patients with allergic rhinitis. *Saudi Med J.* 2019; 40: 45-51

- 254 Selen Işık-Ulusoy : Evaluation of affective temperament and anxiety-depression levels in fibromyalgia patients: a pilot study, *Braz J Psychiatry*. 2019 Sep-Oct; 41(5): 428–432. Published online 2019 Apr 1
- 255 Zöger S, Svedlund J, Holgers KM. Relationship between tinnitus severity and psychiatric disorders. *Psychosomatic* 2006;47:282-288
- 256 Zirke N, Seydel C, Arsoy D, Klapp BF, Haupt H, Szczepek AJ, Olze H, Goebel G, Mazurek B. Analysis of mental disorders in tinnitus patients performed with Composite International Diagnostic Interview. *Qual Life Res* 2013;22:2095-2104
- 257 Pattyn T, Van Den Eede F, Vanneste S, Cassiers L, Veltman DJ, Van De Heyning P, Sabbe BCG. Tinnitus and anxiety disorders: A review. *Hear Res*. 2016 Mar;333:255-265..
- 258 Buzo BC, Carvallo RM. Psychoacoustic analyses of cochlear mechanisms in tinnitus patients with normal auditory thresholds. *Int J Audiol*. 2014; 53: 40-47
- 259 Tyler RS, Baker LJ. Difficulties experienced by tinnitus sufferers. *J Speech Hear Disord*. 1983 May;48(2):150-4.
- 260 Huang CY, Lee HH, Chung KC, Chen HC, Shen YJ, Wu JL. Relationships among speech perception, self-rated tinnitus loudness and disability in tinnitus patients with normal pure-tone thresholds of hearing. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2007;69(1):25-9.
- 261 Fountoulakis KN, Gonda X. Sex differences in maturation and aging of human personality on the basis of a recently developed complex hierarchical model of temperament and character. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2020 Aug 24:1-14.

БИОГРАФИЈА

Др Мирољуб Трифуновић је рођен 28.09.1973. године у Косовској Митровици. Основну школу завршио у Лешку а гимназију у Краљеву. Студије медицине завршио у Крагујевцу 1999. године. Све време ради као лекар у ЗЦ „Студеница“ у Краљеву. Специјализацију из оториноларингологије са максилофацијалном патологијом завршио у Београду, 2005. године. Начелник је Службе за ОРЛ и МФХ ОБ „Студеница“ у Краљеву од 2016. године. Уписао докторске студије на Факулету медицинских наука у Крагујевцу-изборно подручје-неуронауке 2012 године. Члан је друштва аудиолога и неуроотолога Србије а од скоро и члан председништва ОРЛ секције Српског лекарског друштва. Уже подручје усавршавања је неуроотологија. Активни је учесник је више конгреса у земљи.

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Мирољуб Трифуновић, изјављујем да докторска

дисертација под насловом:

Етиолошко-аудиолошки фактори хроничног субјективног тинитуса

која је одбрањена на Факултету медицинских наука

Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,

да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У Крагујевцу, 2022.године,


потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Мирољуб Трифуновић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

Етиолошко-аудиолошки фактори хроничног субјективног тинитуса

која је одбрањена на Факултету медицинских наука,

Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам¹

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Крагујевцу, 2022. године,



потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>