

VÝZKUMNÝ ČLÁNEK

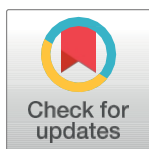
Změněná kortikální a subkortikální konektivita v důsledku infrazvuku podávaného v blízkosti prahu slyšitelnosti – důkazy z fMRI

Markus Weichenberger¹*, Martin Bauer², Robert Ku¹hler², Johannes Hensel², Caroline Garcia Forlim³, Albrecht Ihlenfeld², Bernd Ittermann², Jürgen Gallinat³, Christian Koch², Simone Ku¹hn³

1 Oddělení psychiatrie a psychoterapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlín, Německo,

2 Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB), Braunschweig a Berlín, Německo, **3** Univerzitní klinika Hamburk-Eppendorf, Klinika a poliklinika pro psychiatrii a psychoterapii, Hamburk, Německo

* markus.weichenberger@charite.de



OTEVŘENÝ PŘÍSTUP

Citace: Weichenberger M, Bauer M, Ku¹hler R, Hensel J, Forlim CG, Ihlenfeld A, et al. (2017) Změněná kortikální a subkortikální konektivita v důsledku infrazvuku podávaného v blízkosti prahu slyšitelnosti – důkazy z fMRI. PLoS ONE 12(4): e0174420. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174420>

Redaktor: Xi-Nian Zuo, Ústav psychologie, Čínská akademie věd, Čína

Přijato: 14. srpna 2016

Přijato: 8. března 2017

Zveřejněno: 12. dubna 2017

Autorská práva: © 2017 Weichenberger et al. Jedná se o článek s otevřeným přístupem distribuovaný podle podmínek [licence Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), která povoluje neomezené použití, distribuci a reprodukci v jakémkoli médiu za předpokladu, že je uveden původní autor a zdroj.

Prohlášení o dostupnosti dat: Data jsou k dispozici na datovém serveru Max Planck Institute for Human Development pro výzkumné pracovníky, kteří splňují kritéria pro přístup k důvěrným datům. Tato omezení jsou stanovena Německou psychologickou asociací (DGP). Jelikož jsou všechna data uložena na interních serverech Max Planck Institute for Human Development chráněných heslem, autoři by velmi ocenili, kdyby veškeré žádosti o data byly zasílány přímo prof. Ku¹hnovi. Niž naleznete příslušné kontaktní údaje.

Abstrakt

V této studii byla zkoumána reakce mozku na stimulaci infrazvukem (IS) v blízkosti prahové hodnoty a nad prahovou hodnotou (frekvence zvuku < 20 Hz) za podmínek fMRI v klidovém stavu. Studie zahrnovala dvě po sobě jdoucí sezení. V prvním sezení podstoupilo 14 zdravých účastníků měření prahu slyšitelnosti a kategorické měření hlasitosti, při kterém byla hodnocena individuální vnímání hlasitosti IS při různých úrovních akustického tlaku (SPL). Ve druhé relaci se tito účastníci podrobili třem měřením v klidovém stavu, jednomu bez sluchové stimulace (bez tónu), jednomu s monaurálně prezentovaným 12Hz IS tónem (blízkým prahu) a jednomu s podobným tónem nad individuálním prahem slyšitelnosti odpovídajícím „středně hlasitému“ sluchovému vjemu (nadprahovému).

Analýza dat se zaměřila především na měření lokální konektivity pomocí regionální homogenity (ReHo), ale zahrnovala také analýzu nezávislých komponent (ICA) za účelem zkoumání meziregionální konektivity. Analýza ReHo odhalila významně vyšší lokální konektivitu v pravém horním temporálním gyru (STG) sousedícím s primární sluchovou kůrou, v předním cingulárním kortexu (ACC) a, při povolení menších velikostí klastrů, také v pravé amygdale (rAmyg) během stavu blízko prahu, ve srovnání s podmínkami nad prahem a bez tónu.

Další nezávislá komponentová analýza (ICA) odhalila rozsáhlé změny funkční konektivity, které se projeví silnější aktivací pravé amygdaly (rAmyg) v opačném kontrastu (bez tónu > blízko prahu) a také pravé horní frontální gyrus (rSFG) během stavu blízko prahu. Souhrnně lze říci, že tato studie jako první prokázala, že infrazvuk blízko prahu slyšitelnosti může vyvolat změny nervové aktivity v několika oblastech mozku, z nichž některé jsou známé svou účastí na zpracování sluchových vjemů, zatímco jiné jsou považovány za klíčové pro emoční a autonomní kontrolu. Tyto poznatky nám tedy umožňují spekulovat o tom, jak by mohlo mít nepřetržitě vystavení (sub)liminálnímu IS patologický vliv na organismus, avšak k potvrzení těchto poznatků jsou zapotřebí další (zejména longitudinální) studie.

pro prof. Kuřhna. Prof. Dr. Simone Kuřhn, Zentrum für Psychosoziale Medizin, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Martinistraße 52, 20246 Hamburg, telefon +49 (0) 40 7410 – 55201, E-mail: skuehn@uke.de, webové stránky: <https://www.uke.de/>.

Financování: Studie byla financována z výzkumného grantu EMRP HLT01. Financující subjekty neměly žádný vliv na návrh studie, sběr a analýzu dat, rozhodnutí o zveřejnění ani přípravu rukopisu.

Střet zájmů: Autoři prohlásili, že neexistuje žádný střet zájmů.

Úvod

Otázka, zda infrazvuk (IS; zvuk ve velmi nízkofrekvenčním rozsahu – 1

Hz < frekvence < 20 Hz) může představovat hrozbu pro fyzické a duševní zdraví, zůstává velmi diskutovaným tématem. Po desetiletí panoval všeobecně přijímaný názor, že frekvence IS jsou příliš nízké na to, aby je sluchový systém dokázal zpracovat, protože rozsah lidského sluchu se běžně uvádí pouze v rozmezí frekvencí od 20 do 20 000 Hz [1]. Tento názor byl podpořen řadou studií provedených na zvířatech i lidech, které prokázaly, že sluchový systém je vybaven několika mechanismy odbočení a útlumu, které se podílejí již v raných fázích zpracování signálu a způsobují, že sluch je při nízkých frekvencích poměrně necitlivý [2–7].

Nicméně představa, že IS nelze zpracovat v rámci sluchového systému, byla vyvrácena několika studiemi, v nichž byly zdokumentovány změny funkce kochley vyvolané IS u zvířat [8] i u normálně slyšících lidských účastníků [9]. Ve skutečnosti bylo opakovaně prokázáno, že IS mohou vnímat i lidé, pokud jsou podávány při velmi vysokých hladinách akustického tlaku (SPL) [10–17]. V poslední době dvě studie fMRI také odhalily, že vystavení monaurálně prezentovanému 12 Hz IS tónu s hladinami akustického tlaku > 110 dB vedlo k bilaterální aktivaci horního temporálního gyru (STG), což naznačuje, že fyziologické mechanismy, které jsou základem vnímání IS, mohou mít podobnosti s mechanismy zapojenými do „normálního sluchu“, a to i ve fázi vysoké úrovně kortikálního zpracování [18–19].

Mezitím se zdá, že panuje rostoucí shoda v tom, že lidé jsou skutečně vnímaví k IS a že vystavení nízkofrekvenčním zvukům (včetně zvuků ve frekvenčním spektru IS) může vyvolat vysokou míru nepohody a úzkosti [20]. IS však také padlo podezření, že podporuje vznik několika plně rozvinutých zdravotních symptomů, od poruch spánku, bolesti hlavy a závratí, přes tinnitus a hyperakuzis, až po záchvaty paniky a depresi typu „“, které se podle zpráv vyskytují častěji u lidí žijících v blízkosti větrných parků [21–23]. Ačkoli bylo prokázáno, že hluk produkovaný větrnými turbínami může skutečně obsahovat značnou složku velmi nízké frekvence, emise IS dosahují maximální hladiny akustického tlaku pouze kolem 80 až 90 dB [24–27], což nemusí být dostatečně vysoká hodnota k překročení prahu vnímání. S ohledem na tyto výsledky Leventhall [1] dospěl k závěru, že „pokud zvuk neslyšíte a nemůžete jej vnímat jinými smysly a nemá na vás žádný vliv“. Je důležité, že tento názor je v souladu se současným stanoviskem Světové zdravotnické organizace (WHO), podle kterého „neexistují spolehlivé důkazy o tom, že infrazvuk pod prahem slyšitelnosti má fyziologické nebo psychologické účinky“ [28]. Zdá se však, že představa, podle níž musí být zvuk vnímán, aby mohl mít relevantní účinky na organismus, je nedostatečná, pokud jde o objektivní posouzení rizik IS, zejména pokud vezmeme v úvahu nejnovější pokroky ve výzkumu fyziologie vnitřního ucha a účinků podprahové sluchové stimulace (tj. stimulace pod prahem vnímání). Například bylo prokázáno, že expozice IS o frekvenci 5 Hz při hladinách akustického tlaku (SPL) pouhých 60–65 dB vyvolává u zvířat reakci komponent vnitřního ucha, jako jsou vnější vláskové buňky [29], a bylo navrženo, že stimulace vnějších vláskových buněk může mít také širší vliv na nervový systém prostřednictvím mozku kmene [30–31]. Kromě toho existuje v kognitivní vědě dobře zdokumentovaný účinek, že fyziologie mozku a chování mohou být ovlivněny širokou škálou podprahově prezentovaných podnětů, včetně podnětů ze sluchové oblasti [32–34].

Proto jsme se rozhodli zabývat se otázkou, zda IS blízko prahu slyšitelnosti může také ovlivňovat celkovou mozkovou aktivitu a zda se účinky stimulace významně liší od účinků vyvolaných IS nad prahem slyšitelnosti. V našem experimentu byly IS stimuly aplikovány během takzvaného klidového stavu, kdy byli účastníci požádáni, aby leželi klidně ve skeneru se zavřenýma očima a pasivně vnímali zvuk. Během klidového stavu se objevuje charakteristický vzorec endogenní rozsáhlé mozkové aktivity, který obvykle zahrnuje

společná aktivace více oblastí mozku, jako je mediální prefrontální kůra (MPFC), zadní cingulární kůra (PCC), precuneus, dolní parietální lalok (IPL), laterální temporální kůra (LTC) a hipokampální formace (HC) [35–36]. Tato aktivita způsobuje kolísání signálu závislého na kyslíku v krvi (BOLD), který lze poté vizualizovat pomocí funkční magnetické rezonance v klidovém stavu (rsfMRI). Skutečnost, že tyto oblasti mozku vykazují konzistentní pokles aktivity během provádění úkolů a nárůst během fixace nebo odpočinku, vedla také k pojmu tzv. default mode network [37]. Vzhledem k tomu, že velká část IS, které jsme vystaveni v našem každodenním prostředí, je produkována nepřetržitými zdroji, jako jsou větrné turbíny, doprava (auta a letadla) nebo klimatizační systémy, usoudili jsme, že IS může spíše působit na nervový systém jako konstantní a subtilní zdroj (sub-)liminal stimulu, než jako zdroj bodových stimulačních událostí. Na rozdíl od přístupu založeného na událostech, který by se vyznačoval krátkými změnami v prezentaci podnětů a sběru dat (tzv. „řídce vzorkování“), nám rsfMRI umožňuje studovat reakci mozku na IS za podmínek, které se více podobají podmínkám mimo laboratoř, kde je IS často prezentován po dlouhou dobu bez přerušení v podávání podnětů. Lze argumentovat, že způsob, jakým je termín „klidový stav“ používán v tomto článku, je v rozporu s běžným chápáním klidového stavu jako měřítka základní mozkové aktivity bez experimentální stimulace nebo úkolu. Vědci si však stále více uvědomují, že rsfMRI nelze použít pouze jako vhodný nástroj pro měření stabilních charakteristik, jako jsou rozdíly způsobené pohlavním dimorfismem nebo zdravotním stavem. Ve skutečnosti jsou spontánní, samovolně generované mentální procesy, které se projevují jako momentální výkyvy nálady účastníka nebo „afektivní zabarvení“ myšlenek a vzpomínek, nevyhnutelnou součástí každého měření rsfMRI a opakovaně se tvrdí, že značná část statistické variance získané během sběru dat může být ve skutečnosti vysvětlena heterogenitou mentálních stavů účastníka [38–39]. Právě tento typ dat – obohacený o různé zkušenostní aspekty shromážděné během dlouhého stimulačního intervalu, na rozdíl od krátkých úryvků okamžité reakce mozku na nový podnět – nám proto umožňuje nejlépe odpovědět na výše uvedené výzkumné otázky.

Abychom získali robustnější signál pro srovnání různých stavů v klidu, zaměřili jsme se v naší analýze na regionální homogenitu (ReHo), což je měřítko, které zachycuje synchronizaci mozkové aktivity v klidu v sousedních voxelech – tzv. lokální konektivitu. Na rozdíl od funkční konektivity, která odhaluje synchronizaci předem definované oblasti mozku, ReHo měří lokální synchronizaci spontánních fMRI signálů [40–42].

Důležité je, že ReHo obchází nutnost apriori definovat počáteční oblasti, a proto umožňuje nezaujatou analýzu dat v klidovém stavu celého mozku. Dále bylo také prokázáno, že ReHo je vyšší v hlavních oblastech default mode network [43]. Za účelem získání komplexnějšího hodnocení účinku IS byla jako pomocná analýza provedena nezávislá komponentová analýza (ICA) [44]. Podobně jako ReHo představuje ICA metodu založenou na datech, která se vzdává jakýchkoli počátečních předpokladů o prostorovém umístění mozkových aktivit a zároveň umožňuje zkoumat časovou dynamiku mezi prostorově oddělenějšími nezávislými oblastmi. Obě metody se tedy vzájemně doplňují v tom smyslu, že umožňují nestrannou charakterizaci reakce mozku na IS jak na lokální, tak na síťové úrovni.

Experimentální postupy

Účastníci

Studie se na základě písemného informovaného souhlasu zúčastnilo čtrnáct zdravých subjektů (6 žen) ve věku 18 až 30 let (průměr = 23,4 let; SD = 3,0). Studie byla provedena

v souladu s Helsinskou deklarací a se souhlasem etické komise Německé psychologické asociace (DGP). Všichni účastníci měli normální nebo korigovaný zrak a normální sluch (posouzeno pomocí dotazníku ISO (2009) [45], který vyplnili všichni účastníci). Žádný z účastníků neměl v anamnéze neurologické, závažné zdravotní nebo psychiatrické onemocnění. Všichni účastníci byli praváci, jak bylo posouzeno pomocí dotazníku Edinburgh handedness [46].

Akustická charakteristika

Před fMRI sezením byly hladiny akustického tlaku (SPL) pro testovací podněty kalibrovány individuálně podle výsledků měření prahu slyšitelnosti [47] a kategorického měření hlasitosti [48].

Hodnocení prahů slyšitelnosti účastníků zahrnovalo prezentaci 14 čistých tónů o frekvencích od 2,5 do 125 Hz, které byly prezentovány monaurálně pravému uchu. Experiment byl rozdělen do dvou částí oddělených 15minutovou přestávkou. Na začátku každé části byly jako první podněty prezentovány zvuky se standardními frekvencemi audiometru 125 Hz (část 1) a 80 Hz (část 2), což účastníkům umožnilo přizpůsobit se experimentálnímu prostředí. Zbývající testovací podněty byly prezentovány pseudonáhodným způsobem, což zajistilo, že frekvence dvou po sobě jdoucích běhů se lišila o více než oktávu. Hodnocení individuálních prahů slyšitelnosti připomínalo nenucený vážený adaptivní postup nahoru-dolů, jak jej popsal Kaernbach [49], při kterém byly prezentovány pokusy sestávající z dvojice časových intervalů (označených A a B) oddělených pauzou 200 ms. Během každého pokusu byl testovací podnět náhodně přiřazen buď intervalu A, nebo B a úkolem účastníků bylo pomocí klávesnice nebo počítačové myši určit, který interval obsahoval podnět, přičemž dostávali vizuální zpětnou vazbu o správnosti svých odpovědí. Vzhledem k nelineárním charakteristikám lidské sluchové křivky, tj. zvuky o různých frekvencích musí být také podávány při různých hladinách akustického tlaku (SPL), aby vyvolaly stejný vjem hlasitosti (viz kontury stejné hlasitosti; ISO (2003) [50] a [51]), byl každý testovací podnět zpočátku prezentován při 20 fonu. To znamená, že dB SPL každého testovacího stimulu byl zvolen tak, aby vyvolal stejnou hlasitost jako tón 1000 Hz prezentovaný při 20 dB SPL (podle definice se 20 fonů rovná 20 dB SPL při 1000 Hz). Tímto způsobem jsme zajistili, že hodnocení prahu pro každou frekvenci začalo se stejnou intenzitou stimulu a že počáteční prezentace tónu byla pro účastníky snadno slyšitelná. Při správné odpovědi byla intenzita stimulu snížena o jeden stupeň (počáteční velikost kroku 4 dB), zatímco nesprávná odpověď vedla ke zvýšení o tři stupně. Pokud si účastníci nebyli jisti, byla intenzita stimulu zvýšena o jeden stupeň. Po každém druhém obrácení (tj. po odpovědi vedoucí ke snížení intenzity (správná odpověď) následované odpovědí vedoucí ke zvýšení intenzity (nesprávná nebo nejistá odpověď) nebo naopak) byla velikost kroku snížena na polovinu, až bylo dosaženo konečné velikosti kroku 1 dB. Po 12 zvratech byla prahová hodnota sluchu pro příslušnou testovací frekvenci vypočítána jako aritmetický průměr všech (adaptivních) hodnot po čtvrtém zvratu (velikost kroku 1 dB).

Kategorické měřítko hlasitosti zahrnovalo prezentaci čistých tónů s frekvencemi 8, 12, 16, 20, 32, 40, 63 a 125 Hz a délkou trvání 1600 ms, které byly podávány monaurálně do pravého ucha účastníka. Úkolem účastníka bylo ohodnotit hlasitost daného testovacího stimulu podle 11 možných odpovědí s předem definovanými kategoriemi od „neslyšitelné“, „tiché“, „střední“ až po „hlasité“ a „extrémně hlasité“ pomocí počítačové myši. Experiment připomínal adaptivní postup [52] rozdělený do dvou fází. Během první fáze byly testovací podněty prezentovány při 80 fonu a intenzita podnětu byla zvyšována v adaptivních krocích v rozmezí od 5 do 15 dB v krocích po 5 dB, dokud nebyly podněty vnímány jako „extrémně hlasité“ nebo nebylo dosaženo předem definované maximální úrovně intenzity podnětu (pro frekvence pod 32 Hz byla maximální intenzita zvuku nastavena na 124 dB SPL, aby byli účastníci chráněni před škodlivým

zvuková expozice). Intenzita byla poté snižována, dokud nebyly podněty neslyšitelné, a zvyšována, dokud nebyly opět slyšitelné. Během druhé fáze byly zbývající úrovně hlasitosti odhadnuty pomocí lineární interpolace a prezentovány náhodným způsobem, což nám umožnilo shromáždit více dat pro „střední“ úroveň hlasitosti. Škálování hlasitosti bylo provedeno dvakrát každým účastníkem s minimální přestávkou jedné hodiny mezi jednotlivými sezeními.

Výsledky měření prahu slyšitelnosti byly poté použity k definování podnětů pro stav blízko prahu, zatímco kategorické škálování hlasitosti zajistilo, že podnět nad prahem byl vnímán jako stejně hlasitý u všech účastníků. Pro tuto studii byl vybrán čistý sinusový stimul s frekvencí 12 Hz. Průměrná (mediánová) monaurální prahová hodnota sluchu pro čistý tón 12 Hz byla 86,5 dB SPL, s rozptylem mezi jednotlivci od 79 do

96,5 dB SPL. Pro podmínky blížící se prahu byly vybrány podněty specifické pro jednotlivé účastníky s hodnotami SPL o 2 dB nižšími než individuální prahová hodnota sluchu. Průměrná (mediánová) hodnota SPL pro „středně hlasitý“ tón stanovená v kategoriálních měřeních hlasitosti byla 122,3 dB SPL s minimem 111 dB a maximem 124 dB u všech účastníků (podrobný popis viz [tabulka 1](#)). Pro měření prahu slyšitelnosti a kategorického měření hlasitosti u byly podněty prezentovány prostřednictvím stejného zdroje zvuku, který byl použit i v následující fMRI relaci, a experimenty byly prováděny v zvukotěsné kabině vedle místnosti se skenerem.

Postup skenování

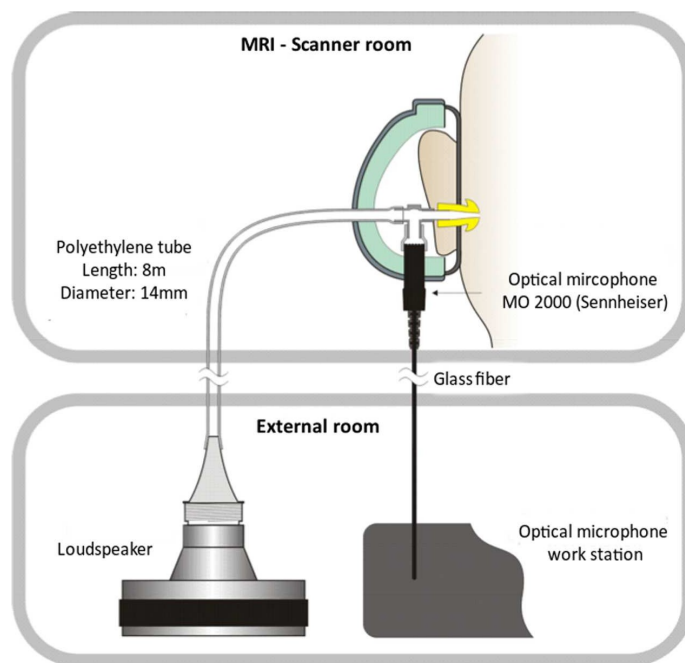
Snímky byly pořízeny na skeneru 3T Verio MRI (Siemens Medical Systems, Erlangen, Německo) pomocí 12kanálové radiofrekvenční cívky pro hlavu. Nejprve byly pořízeny anatomické snímky s vysokým rozlišením pomocí trojrozměrné sekvence magnetizačně připraveného gradientního echa (MPRAGE) s váhou T1, opakování = 2300 ms; doba echa = 3,03 ms; úhel překlopení = 9°; matice 256 × 256 × 192, (1 mm)³ velikost voxelu. Funkční snímky celého mozku byly pořízeny pomocí T2* vážené EPI sekvence citlivé na BOLD kontrast (TR = 2000 ms, TE = 30 ms, obrazová matice = 64 × 64, FOV = (224 mm)², úhel překlopení = 80°, tloušťka řezu = 3,5

Tabulka 1. Akustická charakteristika 14 účastníků podle prahu slyšitelnosti a měření kategorické hlasitosti pro IS-čistý tón při 12 Hz.

Účastníci (n = 14)	HT (dB SPL)	ST (dB SPL)
1	93	123
2	86	124
3	89	124
4	86	124
5	93	124
6	79	123
7	92	119
8	85	121
9	91	124
10	96	121
11	82	123
12	87	124
13	80	119
14	85	119

HT, prahová hodnota sluchu v dB SPL; ST, nadprahový stimul v dB SPL, odpovídající vnímané hlasitosti „střední“. (Maximální úroveň stimulu byla omezena na 124 dB SPL).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174420.t001>



Obr. 1. Schematický náčrt experimentálního uspořádání.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174420.g001>

mm, 35 téměř axiálních řezů, zarovnaných s linií AC/PC). Před zahájením sběru dat v klidovém stavu byli účastníci ve skeneru asi 10 minut. Během těchto 10 minut byl spuštěn lokalizátor a byly pořízeny další snímky, aby si účastníci mohli zvyknout na hluk skeneru.

Protokol stimulace fMRI

Zvukové signály byly generovány 24bitovým DAC zařízením (RME Fireface UC) připojeným k osobnímu počítači, zesilovány nebo zeslabovány a přiváděny do upraveného reproduktorového systému mimo místnost skeneru. Reprodukční systém byl připojen k polyetylenové trubici (délka 8 m, vnitřní průměr 14 mm) vedoucí k pravému uchu účastníka (obr. 1). Aby se zabránilo slyšitelným přechodovým jevům, byly čisté tóny o frekvenci 12 Hz použity pro stimulaci zesilovány a zeslabovány pomocí $\cos^2$ rampy s náběhem a poklesem 250 ms (3 cykly) a měly celkovou délku 200 s. Běžná ušní zátka

(E-A-R One Touch, 3M, St. Paul, USA) s hodnocením redukce hluku (NRR) 33 dB byl použit pro levé ucho. Kromě toho byla obě uši pokryta chrániči sluchu Silverline 140858 (NRR: 22 dB), aby se minimalizovalo rušení sluchového vnímání hlukem skeneru. Zdroj infrazvuku byl navržen tak, aby vykazoval obzvláště nízkou tvorbu harmonických, tj. amplitudy všech harmonických jsou výrazně pod prahem slyšitelnosti [47]. Aby bylo možné v této studii kontrolovat vyšší harmonické, byly hladiny akustického tlaku (SPL) měřeny pomocí optického mikrofónu bez kovových částí (Sennheiser MO-2000), který byl připojen k zvukové dráze pomocí T-kusu 20 cm před uchem. Účastníci byli poučeni, aby pozorně poslouchali a vyhýbali se pohybům těla [53]. Během skenovací relace každý účastník podstoupil jedno nestimulované a dvě stimulované měření (série), z nichž každá trvala 200 s. Nestimulovaná série nezahrnovala žádnou sluchovou stimulaci (bez tónu), zatímco během dvou stimulačních sérií byl prezentován 12Hz IS tón buď o 2 dB pod individuální hranici slyšitelnosti (blízko prahu), nebo na

„střední“ vnímaná hlasitost (nadprahová). Před zahájením každého běhu byli účastníci instruováni, aby měli zavřené oči, relaxovali a na nic konkrétního nemysleli. Pořadí tří běhů v klidovém stavu bylo mezi účastníky vyváжено a účastníci nebyli informováni o pořadí, v jakém byly běhy prováděny.

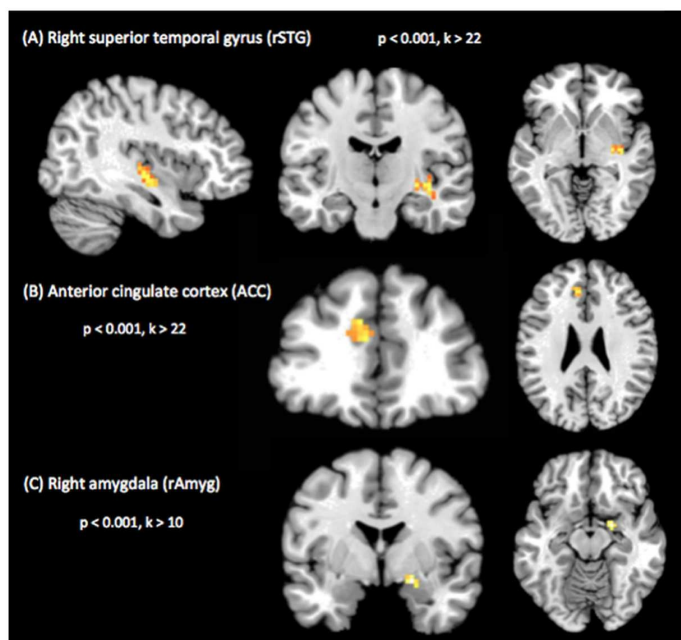
Analýza dat – regionální homogenita (ReHo)

Prvních pět svazků každého cyklu bylo vyřazeno, aby se magnetizace mohla přiblížit dynamické rovnováze. Část předběžného zpracování dat, včetně časování řezů, korekce pohybu hlavy () (metoda nejmenších čtverců a 6parametrová prostorová transformace) a prostorové normalizace podle šablony Montreal Neurological Institute (MNI) (velikost voxelu 3 mm × 3 mm × 3 mm) byla provedena pomocí SPM5 a Data Processing Assistant for Resting-State fMRI (DPARSF, [54]). Byl použit prostorový filtr 4 mm FWHM (plná šířka v polovině maxima) . Účastníci, u kterých byl během skenování zaznamenán pohyb hlavy nad 3 mm maximálního posunu (v jakémkoli směru x , y nebo z) a 1,0° maximální rotace, byli vyloučeni. Po předběžném zpracování byly odstraněny lineární trendy. Poté byla data fMRI časově filtrována pásmovým filtrem (0,01–0,08 Hz), aby se snížil nízkofrekvenční drift a vysokofrekvenční respirační a srdeční šum [55]. Analýza ReHo byla provedena pomocí DPARSF [56–59]. ReHo vychází z předchozích zpráv, že aktivita fMRI se s větší pravděpodobností vyskytuje v klastrech několika prostorově sousedících voxelů než v jediném voxelu [60–61]. ReHo proto předpokládá, že daný voxel je dočasně podobný voxelům sousedním. ReHo bylo původně vynalezeno pro analýzu (pomalých) událostmi souvisejících fMRI dat (Zang et al., 2004) [59], ale je stejně vhodné pro blokový design a fMRI v klidovém stavu. U každého účastníka byla analýza ReHo provedena na bázi voxelů výpočtem Kendallova koeficientu shody (KCC, [62]) časové řady daného voxelu s časovými řadami jeho sousedů (26 voxelů). Hodnota KCC byla přiřazena příslušnému voxelu a byly získány jednotlivé mapy KCC. ReHo bylo vypočítáno v rámci mozkové masky, která byla získána odstraněním tkání mimo mozek pomocí softwaru MRICro [63].

Porovnání celého mozku mezi jednotlivými stavy bylo vypočítáno na základě výsledných map ReHo. Byla použita výšková prahová hodnota $p < 0,001$ a velikost klastru korigovaná pomocí simulace Monte Carlo (10 000 iterací). Významné účinky byly zaznamenány, když objem klastru byl větší než minimální velikost klastru stanovená simulací Monte Carlo pro objem celého mozku (> 22 voxelů), nad kterou byla pravděpodobnost chyby typu I nižší než 0,05 (AlphaSim; [64]). Z výsledných klastrů byly extrahovány hodnoty ReHo pro všechny tři podmínky. Souřadnice jsou uvedeny podle prostoru MNI. Oblasti mozku byly definovány pomocí nástroje SPM-based automated anatomical labeling (AAL) atlas toolbox [65] a uvedeny jako Brodmannovy oblasti (BA).

Analýza dat – nezávislá komponentová analýza (ICA)

Nezávislá komponentová analýza (ICA) je explorativní analytický nástroj, ve kterém jsou zdrojové signály slepě obnovovány [44] ze směsí zdrojů. ICA byla provedena pomocí softwaru GIFT (<http://icatb.sourceforge.net/>; [66]) s použitím algoritmu Infomax. Byla použita předzpracovaná data ze všech sezení a od všech jedinců. Optimální počet prostorově nezávislých sítí v klidovém stavu (N), které měly být extrahovány, byl odhadnut softwarem ($N = 21$). Sítě byly identifikovány automaticky pomocí předdefinovaných šablon v GIFT a později jedním ze spoluautorů. Z 21 komponent bylo 12 identifikováno jako sítě v klidovém stavu a převedeno do druhé úrovně analýzy v SPM12 (párový t -test, FWE $p < 0,01$ a průměrný posun snímků [67] jako kovariáta).



Obr. 2. Výsledky map regionální homogenity kontrastu celého mozku (ReHo) získané během stavu blízko prahové hodnoty vs. stav bez tónu. Vyšší lokální konektivita v: (A) pravém horním temporálním gyru (rSTG) v sagitálním (vlevo), koronálním (uprostřed) a transversálním (vpravo) řezu, stejně jako v (B) přední cingulární kůře (ACC). ($p < 0,001$, velikost klastru korigována pomocí simulace Monte Carlo, $k > 22$). (C) Vyšší lokální konektivita v pravé amygdale (rAmyg) při použití mírnější prahové hodnoty klastru $k > 10$.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174420.g002>

Výsledky

ReHo

Při výpočtu analýzy celého mozku porovnávající ReHo odvozené z akvizic v klidovém stavu pro různé stimulační podmínky jsme zjistili významně vyšší lokální konektivitu v pravém horním temporálním gyru (rSTG) (30, -15, -6) sousedícím s primární sluchovou kůrou během stavu blízko prahu ve srovnání se stavem bez tónu. Jediný další významný rozdíl mezi všemi možnými párovými kontrasty map ReHo byl pozorován při porovnání stavu blízko prahu s stavem nad prahem. Zde jsme zjistili významně vyšší ReHo v přední cingulární kůře (ACC) (-12, 27, 33) během stavu blízko prahu.

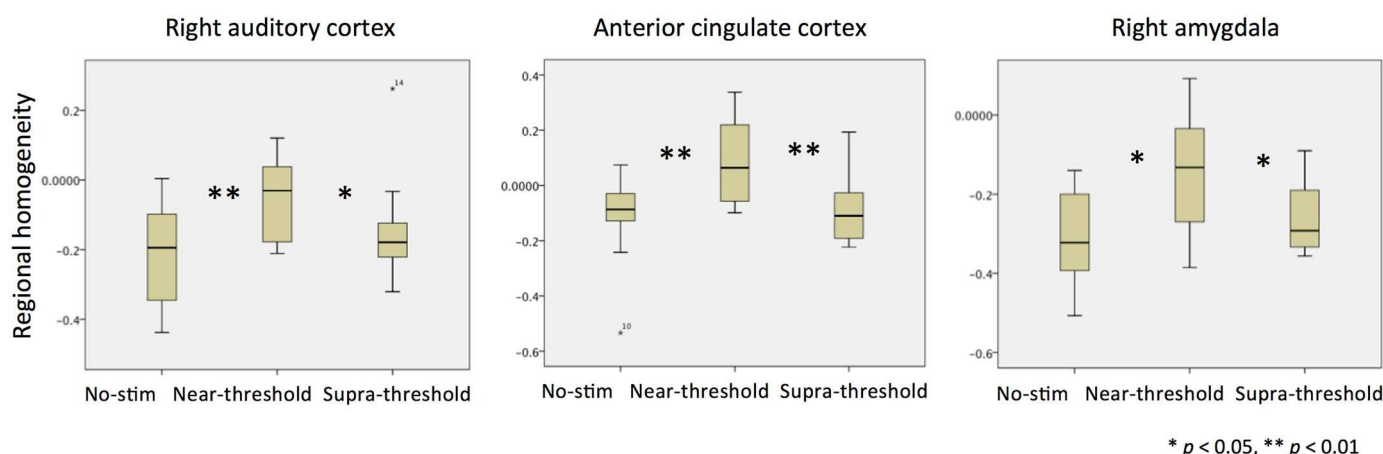
Zajímavé je, že při použití mírnější prahové hodnoty rozsahu klastru $k > 10$ jsme také zjistili vyšší ReHo v pravé amygdale (rAmyg) (21, -3, -15) (výsledky jsou shrnuty na [obr. 2](#) a [v tabulce 2](#)). Abychom prozkoumali vzorec ReHo ve všech třech podmínkách, extrahovali jsme beta hodnoty z příslušných klastrů pozorovaných v kontrastech celého mozku. Tyto hodnoty jsou znázorněny jako boxploty na [obr. 3](#) a všechny parametry statistické analýzy jsou také shrnuty v [tabulce 3](#). Souhrnně lze říci, že bylo prokázáno, že prodloužená stimulace IS nad prahovou hodnotou, kterou všichni účastníci jasně vnímali, nevedla k statisticky významné aktivaci v žádné části mozku. Naopak stimulace blízko prahové hodnoty vedla k vyšší lokální konektivitě ve více oblastech mozku ve srovnání s podmínkou bez tónu i podmínkou nadprahové stimulace. Je však třeba poznamenat, že extrakce beta hodnot byla zvolena pouze pro ilustrační účely a závěry byly vyvozeny z původní analýzy.

Tabulka 2. Výsledky analýzy celého mozku porovnávající regionální homogenitu (ReHo) odvozenou z akvizic v klidovém stavu během podmínek blízkých prahové hodnotě vs. bez tónu.

Oblast	BA	Špičkové souřadnice (MNI)	T-skóre	Rozsah
Pravý horní temporální gyrus (rSTG)	48	30, -15, -6	4,16	37
Přední cingulární kůra (ACC)	32	-12, 27, 33	4,28	3
Pravá amygdala (rAmyg)		21, -3, -15	4,26	12

BA, Brodmannova oblast; MNI, Montrealský neurologický institut. ($p < 0,001$, $k > 22$ pro rSTG a ACC; $p < 0,001$, $k > 10$ pro rAmyg).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174420.t002>



Obr. 3. Boxplot znázorňující rozdíly v regionální homogenitě (ReHo) v různých podmínkách.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174420.g003>

ICA

Z 21 komponent analýzy ICA bylo 12 identifikováno jako sítě v klidovém stavu: tři dorzální sítě v defaultním režimu (DMN; $R = 0,4, 0,3$ a $0,2$), dvě ventrální DMN ($R = 0,5$ a $0,3$), dvě levé sítě výkonné kontroly ($R = 0,27$ a $0,25$), jedna senzomotorická síť ($R = 0,3$), jedna síť bazálních ganglií ($R = 0,24$), jedna vizuálně-prostorová síť ($R = 0,31$), jedna zadní síť salience ($R = 0,15$) a jedna sluchová síť ($R = 0,16$). Významné rozdíly mezi stavy jsou uvedeny v [tabulce 4](#). Snížená funkční konektivita – ve srovnání s podmínkou bez tónu – byla zjištěna během klidového stavu při prezentaci tónu blízko prahové hodnoty v pravé amygdale (rAmyg) v senzomotorické síti. Klidové stavy s prezentací tónu blízko prahové hodnoty byly spojeny se zvýšenou funkční konektivitou v pravé horní frontální kůře (rSFG) v levé výkonné kontrolní síti ve srovnání s podmínkou bez tónu.

Tabulka 3. Výsledky ReHo. Statistická analýza hodnot beta extrahovaných z příslušných klastrů pozorovaných v kontrastech celého mozku.

	bez tónu vs. blízko prahu	bez tónu vs. supra-thr.	near- vs. supra-thr.
rSTG	$t(13) = -9,03$, $p < 0,001$	$t(13) = -1,66$, $p = 0,12$	$t(13) = 2,55$, $p < 0,05$
ACC	$t(13) = -3,48$, $p < 0,01$	$t(13) = -0,43$, $p = 0,67$	$t(13) = 6,19$, $p < 0,001$
rAmyg	$t(13) = -2,62$, $p < 0,05$	$t(13) = -1,31$, $p = 0,21$	$t(13) = 2,41$, $p < 0,05$

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174420.t003>

Tabulka 4. Významné rozdíly ve stavu fMRI ICA v klidovém stavu.

Sít'	Označení	Souřadnice	T-skóre	Velikost klastru (voxely)	P-hodnota
<i>- bez tónu > blízko prahové hodnoty -</i>					
Senzomotorický	rAmyg	28, -6, -18	6,43	74	0,003 (úroveň klastru FWE)
<i>- bez tónu < blízko prahové hodnoty -</i>					
Levá výkonná kontrola	rFSG	22, 12, 64	4,9	63	0,009 (úroveň klastru FWE)
<i>- blízko prahové hodnoty > nad prahovou hodnotou -</i>					
Dorsální DMN	Mozkový mozek IV-V	16, -42, -18	5,36	8	0,008 (vrcholová úroveň FWE)

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174420.t004>

stav. Kromě toho došlo ke zvýšení funkční konektivity v lalocích IV a V levého mozečku v DMN u sezení blízko prahové hodnoty ve srovnání se sezeními nad prahovou hodnotou.

Diskuse

Výsledky této studie lze shrnout následovně: Prodloužená expozice IS blízko individuální prahové hodnoty sluchu účastníků vedla k vyšší lokální konektivě ve třech odlišných oblastech mozku – rSTG, ACC a rAmyg –, zatímco u stimulace nad prahovou hodnotou sluchu nebyl žádný takový účinek pozorován. Naše data také ukazují, že IS blízko prahu byla spojena se změnami konektivity na úrovni sítě, což zdůrazňuje roli rAmyg při zpracování IS. Podle našich znalostí je tato studie první, která prokázala, že IS blízko prahu má nejen fyziologické účinky, ale že neurální reakce zahrnuje aktivaci oblastí mozku, které jsou důležité pro sluchové zpracování, ale také pro emoční a autonomní kontrolu. Tyto poznatky nám tedy umožňují zamyslet se nad tím, jak by (sub)liminální IS mohly vyvolat řadu fyziologických i psychologických zdravotních problémů, které byly dosud pouze volně přičítány vystavení hluku v nízkofrekvenčním a velmi nízkofrekvenčním spektru.

Dosud jsou důkazy o vlivu IS na mozkovou aktivitu omezeny na dvě studie fMRI. Dommes et al. [18] jako první prokázali, že monaurální stimulace tónem IS o frekvenci 12 Hz vedla k aktivaci bilaterální STG, když byly podněty aplikovány při SPL 110 i 120, ale ne při 90 dB. Tato průkopnická studie však trpěla metodologickým nedostatkem, protože během stimulace 12 Hz byly přítomny harmonické 36 Hz, což ponechávalo určitý prostor pro pochybnosti, zda to byla skutečně složka IS, která vyvolala nervovou reakci. Kromě toho Dommes et al. (2009) nemohli odkazovat na psychofyzikální data o prazích slyšitelnosti účastníků nebo verbálních zprávách, a proto mohli pouze spekulovat, že expozice IS při 110 a 120 dB musela vést ke sluchovému vjemu, zatímco stimulace při 90 dB neměla překročit práh slyšitelnosti. Nedávno Weichenberger et al. [19] také popsali bilaterální aktivaci STG v reakci na stimulaci IS nad prahovou hodnotou, avšak v této studii bylo použito vylepšené nastavení, které zabránilo pronikání vyšších harmonických do uší účastníků, v kombinaci s akusticky dobře charakterizovanými účastníky, kteří po skenování podávali verbální zprávy. Překvapivě se v této studii setkáváme s úplně odlišnou situací, protože aktivace STG nebyla přítomna během stimulace nad prahovou hodnotou, ale byla jasně přítomna, když byla IS podávána blízko prahu slyšitelnosti. Tyto výsledky jsou obzvláště pozoruhodné, protože nejen experimentální nastavení, ale také 11 ze 14 účastníků bylo identických ve studii Weichenberger et al. [19] a v této studii. Zdá se tedy, že zdánlivě protichůdné výsledky nelze připsat odlišným přístrojům nebo účastníkům, ale spíše poukazují na skutečně odlišné nervové reakce, které byly odhaleny díky povaze sběru dat a časovému průběhu aplikace stimulů zvolenému v této studii. Jelikož nás zajímalo studium reakce mozku

Abychom dosáhli IS za podmínek, které se více podobají podmínkám mimo laboratoř, zvolili jsme výrazně delší stimulační intervaly (200 s) a také jsme zajistili konstantní úroveň stimulační ulace po celou dobu intervalu. To je v kontrastu s výše uvedenými studiemi, ve kterých byly použity krátké stimulační intervaly sestávající z několika po sobě jdoucích tónových impulsů (1 a 3 s) s prokládaným snímáním obrazu. Absence aktivace STG během expozice IS nad prahovou hodnotou by proto mohla být výsledkem adaptace specifické pro stimul, podle které signál BOLD postupně klesá v reakci na pokračující podávání stimulu [68–69]. Ačkoli však byly v auditivní kůře zvířat zaznamenány adaptační časy specifické pro stimul trvající až desítky sekund [70], o adaptaci v porovnatelném časovém měřítku u lidí není nic známo. Kromě toho toto vysvětlení nemůže vysvětlit, proč by stimulace blízko prahu byla těmito mechanismy ovlivněna v menší míře. Naopak, předpokládáme, že naše výsledky spíše odrážejí komplexní zapojení různých fyziologických procesů v reakci na IS blízko prahu a nad prahem, jakož i interference pozornostních efektů, které mohou hrát stále důležitější roli, když jsou podněty prezentovány po delší dobu. Několik studií poskytuje důkazy o existenci „podvědomé sluchové dráhy“ pro IS, podle které může IS působit na organismus prostřednictvím vnějších vláskových buněk, i když je prezentován při SPL pod prahem slyšitelnosti [71, 31]. Zatímco vnitřní vláskové buňky – hlavní převodníky signálu zapojené do „vědomého sluchu“ – se spojují s fuziformními buňkami kochleárního jádra, odkud je signál dále přenášen do vyšších úrovní sluchového systému, vnější vláskové buňky končí v oblastech granulózních buněk kochleárního jádra. [72] a odtud se připojují k četným sluchovým i nesluchovým kortikálním zpracovávacím místům [73]. Je důležité, že vzhledem k tomu, že některá z těchto center se podílejí na kontrole pozornosti a vzrušení [74], bylo navrženo, že aktivace této dráhy by mohla například probudit lidi v noci, přičemž by nebyli schopni určit, co vlastně způsobilo jejich probuzení [75]. Podobně v našem experimentu účastníci neustále hádali, zda ke stimulaci skutečně došlo, nebo ne, když byla prezentována IS blízko prahu, zatímco během stimulace nad prahem byli účastníci jasně schopni soustředit pozornost na vjem nebo od něj odvést pozornost po celou dobu trvání stimulu. Proto se domníváme, že trvalé vystavení nadprahové IS mohlo vést k top-down útlumu signálu prostřednictvím mechanismů pozornosti, zatímco při absenci jasně identifikovatelného vjemu zůstala aktivace STG vysoká. Je však třeba zmínit, že průměrná (mediánová) hladina akustického tlaku nadprahové stimulace (122,3 dB SPL, stanovená pomocí individuálního měřítka hlasitosti) byla velmi blízko bezpečnostní hranici 124 dB SPL, což pravděpodobně ukazuje na přítomnost stropního efektu. Proto nemůžeme vyloučit, že účastníci by mohli hlásit středně hlasitý sluchový vjem i při ještě vyšších hodnotách SPL, pokud by nám naše etické pokyny umožňovaly použít stimuly o takové intenzitě. Stropový efekt mohl vést k mírným rozporům v mezilidském vnímání hlasitosti během nadprahových běhů, a tím způsobit další variabilitu v našich zobrazovacích datech. Nicméně docházíme k závěru, že tento efekt pravděpodobně nebyl dostatečně výrazný, aby potlačil jinak významný efekt. Je také třeba poznamenat, že na rozdíl od výše uvedených studií o zpracování IS vedla stimulace blízko prahu k kortikální odezvě na ipsilaterální straně, zatímco při použití stimulace nad prahem došlo k bihemisferické, ale také silnější odezvě na kontralaterální straně (tj. levé sluchové kůře) [18–19]. To se dotýká aspektu předpokládané lateralizace sluchového systému, jehož skutečná podstata je stále předmětem probíhající debaty, protože existují důkazy jak ve prospěch kontralaterální dominance u monaurálně prezentovaných zvuků [76–77], tak i ve prospěch preference levé hemisféry bez ohledu na to, které ucho je stimulováno (Devlin et al., 2003) [78]. Zdá se tedy, že zatímco předchozí zprávy podporují představu „kontralaterální dominance“ rozšířené na zvuky v infrazvukovém spektru, výsledky současných studií lze spíše vysvětlit skutečností, že evokované

otoakustické emise (které jsou generovány prostřednictvím vnějších vláskových buněk) bývají také výraznější v pravém uchu [79–80]. Je však třeba shromáždit více informací o tom, jak jsou signály OHC zpracovávány na úrovni mozkového kmene a jakým způsobem aktivace OHC ovlivňuje činnost sluchových (a případně nesluchových) center.

ACC je obecně považován za klíčový faktor při monitorování a řešení kognitivních konfliktů [81–83] i emocionálních konfliktů [84–87]. Zajímavé je, že nedávná metaanalýza provedená Mene-guzzo et al. [88] také odhalila, že ACC spolehlivě vykazuje aktivaci v reakci na sub ní i supraliminálně prezentované vzrušující podněty, což vedlo autory k závěru, že tato oblast mozku může fungovat jako brána mezi automatickými („předpozornými“) afektivními stavy a kognitivními procesy vyššího řádu, zejména když jsou afekt a kognice v konfliktu. Autoři navíc výslovně uznali, že termín „konflikt“ může zahrnovat i neočekávané poruchy fyziologie těla bez vědomého vnímání.

Kromě toho další výzkum také zdůrazňuje zapojení ACC do autonomní kontroly prostřednictvím jeho rozsáhlých spojení s insulou, prefrontální kůrou, amygdalou, hypothalamem a mozkovým kmenem [89–90]. Aktivace ACC v reakci na stimulaci IS blízko prahové hodnoty by proto mohla být interpretována jako signál konfliktu signalizující registraci podnětu, který, pokud nebude vyřešen, může vést ke změnám autonomní funkce.

Podobně je amygdala dobře známá pro svou účast na zpracování emocí, zejména pokud jde o podmíněný strach, ale také v širším kontextu stresových a úzkostných psychiatrických poruch souvisejících s [91]. Několik studií dokumentovalo aktivaci amygdaly v reakci na averzivní smyslové podněty v různých modalitách, jako jsou pachy [92], chutě [93], vizuální podněty [94–96], stejně jako v reakci na emoční vokalizaci [97–99] a nepodmíněné zvuky, které jsou vnímány jako averzivní [100–102]. Aktivace rAmyg u během expozice IS blízko prahu může být zvláště zajímavá pro posouzení rizika týkajícího se IS, protože je známo, že amygdala se podílí na sluchovém zpracování a může také hrát významnou roli při oslabení tinnitu a hyperakuzie [103]. Je poměrně dobře prokázáno, že sluchové vjemy mohou být zpracovávány dvěma samostatnými nervovými drahami, klasickou (lemniscál) a neklasickou (extralemniscál) [104–105]. Zatímco signály putující klasickou dráhou jsou přenášeny přes ventrální thalamická jádra převážně do primární sluchové kůry, signály putující neklasickou dráhou obcházejí primární sluchovou kůru, protože dorzální thalamická jádra promítají do sekundární a asociální kůry a také do částí limbické struktury, jako je amygdala. Důležité je, že neklasická dráha (často nazývaná „nízká dráha“) umožňuje přímé subkortikální zpracování podnětu v amygdale, bez zapojení kortikálních oblastí [106–107], a může proto hrát klíčovou roli v podprahové registraci „biologicky významných“ podnětů, jako je IS blízko prahu. Ve skutečnosti bylo navrženo, že u určitých forem tinnitu může aktivace neklasické dráhy zprostředkovat strach bez vědomé kontroly [108] a prostřednictvím svých spojení s retikulární formací [109] také ovlivňovat bdělost a vzrušení. Další důkazy o zapojení amygdaly do podprahového zpracování a autonomní kontroly pocházejí ze studie provedené Gla'scherem a Adolphsem [110], ve které byli pacientům s jednostrannými i oboustrannými lézemi amygdaly předkládány emocionální vizuální podněty s různou mírou vzrušení podprahově i nadprahově, přičemž byly zaznamenávány reakce kožní vodivosti (SCR) jako měřítko autonomní aktivity. Zajímavé je, že bylo možné prokázat, že levá amygdala dekoduje vzrušení signalizované specifickým podnětem (spojeným s vědomou reakcí strachu), zatímco rAmyg poskytuje globální úroveň autonomní aktivity spouštěné automaticky jakýmkoli vzrušujícím podnětem (spojeným s podvědomou reakcí strachu). Zvláště pozoruhodné je, že zatímco rAmyg vykazovala zvýšenou lokální konektivitu v reakci na IS blížící se prahové hodnotě, ICA odhalila odpojení rAmyg od senzomotorické sítě ve srovnání s podmínkou bez tónu. Opakovaně se argumentovalo, že odpojení amygdaly od oblastí zapojených do

Exekutivní kontrola může organismu umožnit udržet pozornost a podporuje pracovní paměť [111], čímž potenciálně napomáhá kognitivním kontrolním procesům po stresu [112]. Zajímavé je, že skutečnost, že funkční konektivita rSFG byla vyšší během stimulace blížící se prahové hodnotě, dále potvrzuje toto tvrzení. Opět několik studií dokazuje, že rSFG a rAmyg sdílejí funkční spojení a že aktivita mezi těmito dvěma oblastmi má tendenci být negativně korelovaná [113, 112]. Účastníci, kteří byli ponecháni v nejistotě, zda ke stimulaci došlo, se tak mohli zapojit do namáhavé regulace afektu a snažit se minimalizovat důsledky stresu na kognitivní kontrolní síť.

Naše výsledky nám konečně umožňují vyvodit některé předběžné závěry o potenciálních dlouhodobých účincích na zdraví spojených s (sub)liminální stimulací IS. Několik studií uvádí, že dlouhodobé vystavení hluku může vést ke zvýšení hladiny katecholaminů a kortizolu [114–116]. Kromě toho byly v souvislosti s expozicí podprahovým a téměř prahovým IS zaznamenány také změny tělesných funkcí, jako je krevní tlak, frekvence dýchání, EEG vzorce a srdeční frekvence [117–118]. Proto se domníváme, že některé z výše uvedených autonomních reakcí by ve skutečnosti mohly být zprostředkovány aktivací mozkových oblastí, jako je ACC a amygdala. Zatímco zvýšená lokální konektivita v ACC a rAmyg může odrážet pouze počáteční tělesnou stresovou reakci na (sub)liminální IS, domníváme se, že stimulace po delší dobu by mohla mít hluboký vliv na autonomní funkce a mohla by nakonec vést k vzniku symptomů, jako jsou poruchy spánku, záchvaty paniky nebo deprese, zejména pokud jsou přítomny další rizikové faktory, jako je zvýšená citlivost na hluk nebo silná očekávání ohledně škodlivosti IS. Ačkoliv v této diskusi klademe silný důraz na fyziologické důsledky dlouhodobé expozice IS, bylo by také zajímavé zjistit, zda by náš rsfMRI paradigmát mohl být použit k propojení změn globálních stavů mozku vyvolaných IS se změnami v oblasti zkušeností.

Závěr

Podle našich znalostí je tato studie první, která dokumentuje změny mozkové aktivity v několika oblastech v reakci na dlouhodobé IS blízko prahu pomocí fMRI. Analýza ReHo odhalila vyšší lokální konektivitu rSTG, ACC a rAmyg pouze v případě, že IS bylo podáváno blízko prahu slyšitelnosti, a ICA ukázala, že účinky lze nalézt také na meziregionální úrovni. Na jedné straně se zdá, že tyto výsledky podporují hypotézu, že (sub)liminální IS může ovlivňovat organismus prostřednictvím podvědomé zpracovatelské cesty (která pravděpodobně zahrnuje signální transdukcii zprostředkovanou vnějšími vláskovými buňkami). Na druhé straně, i když byla stimulace IS nad prahem slyšitelnosti jasně slyšitelná, nevedla k žádným změnám mozkové aktivity, což by mohlo naznačovat, že signál zpracováváný podvědomou sluchovou cestou mohl být utlumen shora dolů prostřednictvím mechanismů pozornosti. Vzhledem k tomu, že reakce mozku na dlouhodobou IS blízko prahu zahrnuje aktivaci oblastí mozku, o nichž je známo, že hrají klíčovou roli v emoční a autonomní kontrole, lze také stanovit potenciální souvislost mezi změnami mozkové aktivity vyvolanými IS a vznikem různých fyziologických i psychologických účinků na zdraví. Přejíždění upregulace těchto oblastí mozku v reakci na IS pod prahovou hodnotou nebo blízko prahové hodnoty může tedy odrážet počáteční stresovou reakci těla, která nakonec podporuje vznik symptomů, jakmile dochází k opakované stimulaci a vstupují do hry další rizikové faktory. Nicméně k potvrzení těchto zjištění a k lepšímu pochopení zdravotních účinků souvisejících s IS je zapotřebí další výzkum, zejména longitudinální výzkum expozice.

Příspěvky autorů

Koncepce: CK BI JG SK RK JH.

Správa dat: SK AI. **Formální**

analýza: SK CGF RK.

Získávání finančních

prostředků: CK.

Výzkum: MW, MB, RK, AI. **Metodika:**

CK, BI, JG, SK, RK, JH. **Správa projektu:**

CK. **Zdroje:** CK, RK, JH, BI, AI. **Dohled:**

CK, SK.

Validace: CK SK. **Vizualizace:**

SK MW. **Psaní – původní návrh:**

MW.

Psaní – revize a editace: MW.

Reference

1. Leventhall HG. Co je infrazvuk? Prog Biophys Mol Biol. 2007; 93: 130–137. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2006.07.006> PMID: 16934315
2. Dallos P. Nízkofrekvenční sluchové charakteristiky: Závislost na druhu, J Acoust Soc Am. 1970; 48: 489–499. PMID: 5470495
3. Dallos P. Sluchová periférie (Academic, New York); 1973. str. 228–246.
4. Franke R, Dancer A. Cochleární mechanismy při nízkých frekvencích u morčat. Arch Otorhinolaryngol. 1982; 234: 213–218. PMID: 7092710
5. Cheatham MA, Dallos P. Vzory reakcí vnitřních vláskových buněk: Důsledky pro sluch při nízkých frekvencích. J Acoust Soc Am. 2001; 110: 034–2044.
6. Salt AN, Hullar TE. Reakce ucha na nízkofrekvenční zvuky, infrazvuk a větrné turbíny. Hear Res. 2010; 268(1–2): 12–21. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2010.06.007> PMID: 20561575
7. Salt AN, Lichtenhan JT, Gill RM, Hartsock JJ. Velké endolymfatické potenciály z nízkofrekvenčních a infrazvukových tónů u morčat. J Acoust Soc Am. 2013; 133: 1561–1571. <https://doi.org/10.1121/1.4789005> PMID: 23464026
8. Marquardt T, Hensel J, Mrowinski D, Scholz G. Nízkofrekvenční charakteristiky kochley člověka a morčete. J Acoust Soc Am. 2007; 121(6): 3628–3638. <https://doi.org/10.1121/1.2722506> PMID: 17552714
9. Hensel J, Scholz G, Hurttig U, Janssen T. Vliv infrazvuku na lidský kochleární aparát. Hear Res. 2007; 23(1–2): 67–76.
10. Robinson DW, Dadson RS. Nové stanovení vztahů stejné hlasitosti pro čisté tóny. British J Appl Physics. 1956; 7: 166–181.
11. Corso JF. Absolutní prahy pro tóny nízké frekvence. Am J Psychol 1958; 71: 367–374. PMID: 13545409
12. Whittle LS, Collins SJ, Robinson DW. Slyšitelnost nízkofrekvenčních zvuků. J Sound Vib. 1972; 21: 43–448.
13. Yeowart NS, Evans MJ. Prahové hodnoty slyšitelnosti velmi nízkofrekvenčních čistých tónů. J Acoust Soc Am. 1974; 55(4): 814–8. PMID: 4833076
14. Landstroem U, Haggqvist SL, Lofstedt P. Nízkofrekvenční hluk v nákladních automobilech a související účinky na řidiče. J Low Freq Noise Vibr. 1988; 7(3): 104–109.
15. Verzini AM, Ortiz Skarp AH, Nitardi AH. Laboratorní experiment týkající se účinků zvuku s velmi nízkou frekvencí. Appl Acoust. 1999; 57: 69–77.
16. Schust M. Účinky nízkofrekvenčního hluku do 100 Hz. Noise Health. 2004; 6(23): 73–85. PMID: 15273025

17. Møller H, Pedersen CS. Sluch při nízkých a infrazvukových frekvencích. *Noise Health*. 2004; 6(23): 37–57. PMID: [15273023](#)
18. Dommes E, Bauknecht HC, Scholz G, Rothenmund Y, Hensel J, Klingebiel R. (2009). Stimulace sluchové kůry nízkofrekvenčními tóny – studie fMRI. *Brain Res*. 2009; 1304: 129–137. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.09.089> PMID: [19796632](#)
19. Weichenberger M, Kuñ hler R, Bauer M, Hensel J, Bruñ hl R, Ihlenfeld A, et al. Krátké výboje infrazvuku mohou zlepšit kognitivní funkce – studie fMRI. *Hear Res*. 2015; 328: 87–93. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2015.08.001> PMID: [26260309](#)
20. Leventhall HG. Nízkofrekvenční hluk a obtěžování *Noise Health*. 2004; 6(23): 59–72. PMID: [15273024](#)
21. Shepherd D, McBride D, Welch D, Dirks KN, Hill EM. Hodnocení dopadu hluku větrných turbín na kvalitu života obyvatel v oblasti . *Noise Health*. 2011; 13(54): 333–9. <https://doi.org/10.4103/1463-1741.85502> PMID: [21959113](#)
22. Farboud A, Crunkhorn R, Trinidad A. „Syndrom větrných turbín“: skutečnost nebo fikce? *J Laryngol Otol*. 2013; 127(3): 222–6. <https://doi.org/10.1017/S0022215112002964> PMID: [23331380](#)
23. Enbom H, Enbom IM. Infrazvuk z větrných turbín – přehlížené zdravotní riziko. *Lakartidningen*. 2013; 110(32–33): 1388–9. PMID: [23980375](#)
24. Jakobsen J. Infrazvukové emise z větrných turbín. *J Low Freq Noise Vib Active Contr*. 2005; 24(3): 145–155.
25. Van den Berg GP. Zvuk silného větru: Vliv atmosférické stability na zvuk větrných turbín a hluk mikrofonu (doktorská disertační práce). Univerzita v Groningenu, Nizozemsko, 2006. <http://dissertations.ub.rug.nl/faculties/science/2006/g.p.van.den.berg/> .
26. Jung SS, Cheung W. Experimentální identifikace charakteristik akustické emise velkých větrných turbín s důrazem na infrazvuk a nízkofrekvenční hluk. *J Korean Physic Soc*. 2008; 53: 1897–1905.
27. Sugimoto T, Koyama K, Watanabe K. Měření infrazvuku generovaného generátorem větrné turbíny. Výroční konference SICE (Tokio), 2008.
28. Berglund B, Lindvall T. Dokument připravený pro WHO. Archivy Centra pro smyslový výzkum. Stockholmská univerzita a Karolinský institut. 1995; 2: 1–195.
29. Salt AN, Lichtenhan JT, Gill RM, Hartsock JJ. Velké endolymfatické potenciály z nízkofrekvenčních a infrazvukových tónů () u morčat. *J Acoust Soc Am*. 2013; 133(3): 1561–71. <https://doi.org/10.1121/1.4789005> PMID: [23464026](#)
30. Salt AN, Hullar TE. Reakce ucha na nízkofrekvenční zvuky, infrazvuk a větrné turbíny. *Hear Res*. 2010; 268(1–2): 12–21. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2010.06.007> PMID: [20561575](#)
31. Salt AN, Kaltenbach JA. Infrazvuk z větrných turbín může mít vliv na člověka. *ull Sci Technol Soc*. 2011; 31: 296.
32. Dixon NF, Henley SHA. Nevědomé vnímání: Možné implikace údajů z akademického výzkumu pro klinickou praxi. *J Nerv Ment Dis*. 1991; 178(5): 243–252.
33. Swingle PG. Podprahové léčebné postupy: Průvodce pro klinické lékaře. Hillsdale, N. J. Erlbaum; 1991.
34. Taylor E. Myslet bez přemýšlení. R K Book, Big Bear City, CA; 1994.
35. Gusnard DA, Akbudak E, Shulman GL, Raichle ME. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98: 4259–4264. <https://doi.org/10.1073/pnas.071043098> PMID: [11259662](#)
36. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. Výchozí síť mozku: anatomie, funkce a význam pro onemocnění. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1124: 1–38. <https://doi.org/10.1196/annals.1440.011> PMID: [18400922](#)
37. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Funkční konektivita v mozku v klidu: síťová analýza hypotézy výchozího režimu. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100: 253–258. <https://doi.org/10.1073/pnas.0135058100> PMID: [12506194](#)
38. Hurlburt RT, Alderson-Day B, Fernyhough C, Kuñ hn S. Co se děje v klidovém stavu? Kvalitativní pohled na zkušenosti v klidovém stavu ve skeneru. *Front Psychol*. 2015; 6: 1535. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01535> PMID: [26500590](#)
39. Geerligs L, Rubinov M, Cam-Can, Henson RN. Státní a charakterové složky funkční konektivity: individuální rozdíly se liší v závislosti na duševním stavu. *J Neurosci*. 2015; 35(41): 13949–61. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1324-15.2015> PMID: [26468196](#)
40. Zang Y, Jiang T, Lu Y, He Y, Tian L. Regionální homogenní přístup k analýze dat fMRI. *Neuro-Image*. 2004; 22: 394–400. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.12.030> PMID: [15110032](#)

41. Zou Q, Wu CW, Stein EA, Zang Y, Yang Y. Statické a dynamické charakteristiky cerebrálního průtoku krve během klidového stavu. *NeuroImage*. 2009; 48(3): 515–524. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.07.006> PMID: 19607928
42. Ku" hn S, Vanderhasselt MA, De Raedt R, Gallinat J. Neuronální základ nežádoucích myšlenek během klidu. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2014; 9: 1320–4. <https://doi.org/10.1093/scan/nst117> PMID: 23929943
43. Long XY, Zuo XN, Kiviniemi V, Yang Y, Zou QH, Zhu CZ, et al. Default mode network as revealed with multiple methods for resting-state functional MRI analysis. *J Neurosci Methods*. 2008; 171: 349–355. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2008.03.021> PMID: 18486233
44. McKeown MJ, Hansen LK, Sejnowsk TJ. Nezávislá analýza komponent funkční MRI: co je signál a co je šum? *Curr Opin Neurobiol*. 2003; 13(5): 620–629. PMID: 14630228
45. ISO (2009). 389–9:2009, Akustika – Referenční nula pro kalibraci audiometrických přístrojů – Část 9: Preferované testovací podmínky pro stanovení referenčních prahových úrovní sluchu (Inter- ní organizace pro normalizaci, Ženeva, Švýcarsko).
46. Oldfield R. Hodnocení a analýza lateralizace: Edinburghský inventář. *Neuropsychol*. 1971; 9: 97–113.
47. Kuehler R, Fedtke T, Hensel J. Infrazvuková a nízkofrekvenční prahová hodnota sluchu ušních sluchátek. *J Acoust Soc Am*. 2015; 137(4): 347–353.
48. Ku" hler R, Hensel J, Koch C, Bauer M, Sander-Tho" mmes T. Aktivace sluchové kůry infrazvukem a nízkofrekvenčním zvukem se stejnou individuální hlasitostí. Sborník z konference Euronoise 2015, C. Glor- ieux, Ed., Maastricht, 1.–3. června, ISSN: 2226-5147.
49. Kaernbach C. Adaptivní odhad prahu pomocí úkolů s nevynucenou volbou. *Percept Psychophys*. 2001; 63: 1377–1388. PMID: 11800463
50. ISO (2003). 226:2003, Akustika – Normální kontury stejné hlasitosti (Mezinárodní organizace pro normalizaci, Ženeva, Švýcarsko).
51. Møller H, Pedersen CS. Sluch při nízkých a infrazvukových frekvencích. *Noise Health*. 2004; 6(23): 37–57. PMID: 15273023
52. Brand T, Hohmann V. Adaptivní postup pro kategorické škálování hlasitosti. *J Acoust Soc Am*. 2002; 112: 1597–1604. PMID: 12398465
53. Scholz G, Dommes E, Rothmund Y, Hensel J. Pozorování nízkofrekvenčního a infrazvuku v sluchové kůře pomocí funkční magnetické rezonance. Šestnáctý mezinárodní kongres o zvuku a vibracích, Krakov, 5.–9. července 2009.
54. Yan CG, Zang YF. DPARSF: Sada nástrojů MATLAB pro „pipeline“ analýzu dat fMRI v klidovém stavu. *Front System Neurosci*. 2010; 4: 1–7.
55. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Funkční konektivita v motorické kůře klidového lidského mozku pomocí echo-planární MRI. *Magn Reson Med*. 1995; 34: 537–541. PMID: 8524021
56. Liu H, Liu Z, Liang M, Hao Y, Tan L, Kuang F, et al. Snížená regionální homogenita u schizofrenie: Studie funkční magnetické rezonance v klidovém stavu. *NeuroReport*. 2006; 17: 19–22. PMID: 16361943
57. Wu T, Long X, Zang Y, Wang L, Hallett M, Li K et al. Regionální změny homogenity u pacientů s parkinsonovou chorobou typu „“. *Hum Brain Mapp*. 2009; 30: 1502–1510. <https://doi.org/10.1002/hbm.20622> PMID: 18649351
58. Wu QZ, Li DM, Kuang WH, Zhang TJ, Lui S, Huang NQ, et al. Abnormální regionální spontánní nervová aktivita u depresí rezistentních na léčbu odhalena pomocí fMRI v klidovém stavu. *Hum Brain Mapp*. 2011; 32: 1290–1299. <https://doi.org/10.1002/hbm.21108> PMID: 20665717
59. Zang Y, Jiang T, Lu Y, He Y, Tian L. Regionální homogenní přístup k analýze dat fMRI. *Neuro-Image*. 2004; 22: 394–400. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.12.030> PMID: 15110032
60. Katanoda K, Matsuda Y, Sugishita M. Prostorově-časový regresní model pro analýzu funkčních MRI dat. *NeuroImage*. 2002; 17: 1415–1428. PMID: 12414281
61. Tononi G, McIntosh AR, Russell DP, Edelman GM. Funkční shlukování: identifikace silně interaktivních oblastí mozku v neuroimagingových datech. *NeuroImage*. 1998; 7: 133–49. <https://doi.org/10.1006/nimg.1997.0313> PMID: 9558645
62. Kendall M, Gibbons JD. Metody korelace pořadí. Oxford Univ. Press, Oxford; 1990.
63. Rorden C. <http://www.psychology.nottingham.ac.uk/staff/cr1/micro.html>.
64. Ward BD. AFNI AlphaSim Documentation. Medical College of Wisconsin; 2000. Simultaneous inference for fMRI data.
65. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al. „Automatické anatomické označování aktivací v SPM pomocí makroskopického anatomického rozdělení mozku jednoho subjektu podle MNI

- MRI mozku jednoho subjektu". *NeuroImage*. 2002; 15(1): 273–289. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0978> PMID: 11771995
66. Calhoun VD, Adali T, Pekar JJ. Metoda pro porovnání skupinových fMRI dat pomocí analýzy nezávislých komponent: aplikace na vizuální, motorické a vizuomotorické úkoly. *Magn. Reson. Imaging*. 2004; 22: 1181–1191. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2004.09.004> PMID: 15607089
67. Power JD., Barnes KA, Snyder AZ, Schlaggar BL, Petersen SE. Falešné, ale systematické korelace ve funkčních konektivitních sítích MRI vznikají v důsledku pohybu subjektu. *Neuroimage* 2012; 59: 2142–2154. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.018> PMID: 22019881
68. Grill-Spector K, Kushnir T, Edelman S, Avidan G, Itzhak Y, Malach R. Diferenciální zpracování objektů za různých podmínek pozorování v lidském laterálním okcipitálním komplexu. *Neuron*. 1999; 24: 187–203. PMID: 10677037
69. Grill-Spector K, Malach R. fMRI-adaptation: nástroj pro studium funkčních vlastností lidských kortikálních neuronů. *Acta Psychol*. 2001; 107: 293–321.
70. Ulanovsky N, Las L, Farkas D, Nelken I. Více časových škál adaptace v neuronech sluchové kůry. *J Neurosci*. 2004; 24: 10440–10453. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1905-04.2004> PMID: 15548659
71. Salt AN, Lichtenhan JT. Čtvrté mezinárodní setkání o hluku větrných turbín, Řím, Itálie, 12.–14. dubna 20
72. Brown MC, Berglund AM, Kiang NY, Ryugo DK. Centrální trajektorie neuronů spirálního ganglia typu II. *J Comp Neurol*. 1988; 278: 581–590. <https://doi.org/10.1002/cne.902780409> PMID: 3230171
73. Shore SE. Multisenzorická integrace v dorzálním kochleárním jádru: reakce jednotek na akustickou stimulaci a stimulaci trigeminálního ganglia. *Eur J Neurosci*. 2005; 21: 3334–3348. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04142.x> PMID: 16026471
74. Godfrey DA, Godfrey TG, Mikesell NI, Waller HJ, Yao W, Chen K, et al. Chemie granulárních a těsně souvisejících oblastí kochleárního jádra. V Syka J. (Ed.), *Zpracování akustických signálů v centrálním sluchovém systému*. New York, NY: Plenum Press; 1997. str. 139–153.
75. Salt, 2014. <http://oto2.wustl.edu/cochlea/wind.html>
76. Jancke L, Wu J, Stenberg T, Schulze K, Heinze HJ. Asymetrické hemodynamické reakce lidské sluchové kůry na monaurální a binaurální stimulaci. *Hear. Res*. 2002; 170(1–2): 166–178. PMID: 12208550
77. Schoenwiesner M, Krumbholz K, Rübsamen R, Fink GR, von Cramon DY. Hemisférická asymetrie pro ké zpracování zvuku v lidském sluchovém mozkovém kmeni, thalamu a kůře. *Cereb. Cortex*. 2007; 17(2): 492–499. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj165> PMID: 16565292
78. Devlin JT, Raley J, Tunbridge E, Lanary K, Floyer-Lea A, Narain C, et al. Funkční asymetrie pro sluchové zpracování v primární sluchové kůře člověka. *J Neurosci*. 2003; 23(37): 11516–22. PMID: 14684855
79. Khalfa S, Collet L. Funkční asymetrie mediálního olivokochleárního systému u lidí. Směrem k periferní sluchové lateralizaci. *Neuroreport* 1996; 7(5): 993–6. PMID: 8804038
80. Khalfa S, Veuille E, Collet L. Vliv lateralizace na periferní sluchovou asymetrii. *Eur J Neurosci*. 1998; 10(8): 2731–7 PMID: 9767403
81. Botvinick M, Nystrom LE, Fissell K, Carter CS, Cohen JD. Sledování konfliktů versus výběr akce v přední cingulární kůře. *Nature*. 1999; 402: 179–181. <https://doi.org/10.1038/46035> PMID: 10647008
82. Kerns JG, Cohen JD, MacDonald AW III, Cho RY, Stenger VA, Carter CS. Monitorování konfliktů v přední cingulární kůře a úpravy v kontrole. *Science*. 2004b; 303: 1023–1026.
83. Egner T, Hirsch J. Neuronální koreláty a funkční integrace kognitivní kontroly v Stroopově úkolu. *NeuroImage*. 2005a; 24: 539–547.
84. Bush G, Luu P, Posner MI. Kognitivní a emoční vlivy v přední cingulární kůře. *Trends Cogn Sci*. 2000; 4(6): 215–222. PMID: 10827444
85. Bishop SR, Lau M, Shapiro S, Carlson L, Anderson ND, Carmody J, et al. Mindfulness: navrhovaná operační definice. *Clin Psychol Sci Pract*. 2004; 11: 230–241.
86. Compton RJ, Banich MT, Mohanty A, Milham MP, Herrington J, Miller GA, et al. Pozornost věnovaná emocím: fMRI vyšetření kognitivních a emocionálních Stroopových úkolů. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2003; 3: 81–96. PMID: 12943324
87. Etkin A, Egner T, Peraza DM, Kandel ER, Hirsch J. Řešení emocionálního konfliktu: Role rostrální přední cingulární kůry při modulaci aktivity v amygdale. *Neuron*. 2006; 51: 1–12.

88. Meneguzzo P, Tsakiris M, Schioth HB, Stein DJ, Brooks SJ. Podprahové versus nadprahové podněty aktivují nervové reakce v přední cingulární kůře, fusiformním gyru a insule: metaanalýza fMRI s . BMC psychol. 2014; 2: 52. <https://doi.org/10.1186/s40359-014-0052-1> PMID: 25593703
89. Terrenceberry RR, Neafsay EJ. Střední frontální kůra krysy: viscerální motorická oblast s přímou projekcí do solitárního jádra. Brain Res. 1983; 278: 245–24. PMID: 6315155
90. Hurley KM, Herbert H, Moga MM, Saper CB. Efferent projections of the infralimbic cortex of the rat. J Comp Neurol. 1991; 308: 249–276. <https://doi.org/10.1002/cne.903080210> PMID: 1716270
91. Davis M, Whalen PJ. Amygdala: bdělost a emoce. Mol Psychiatry. 2001; 6(1): 13–34. PMID: 11244481
92. Zald DH, Pardo JV. Emoce, čich a lidská amygdala: aktivace amygdaly během averzivní čichové stimulace. Proc Natl Acad Sci USA. 1997; 94: 4119–4124. PMID: 9108115
93. Zald DH, Lee JT, Fluegel KW, Pardo JV. Aversivní chuťová stimulace aktivuje limbické okruhy u lidí. Mozek. 1998; 121: 1143–1154. PMID: 9648549
94. Irwin W, Davidson RJ, Lowe MJ, Mock BJ, Sorenson JA, Turski PA. Aktivace lidské amygdaly detekovaná pomocí echo-planární funkční magnetické rezonance. Neuroreport. 1996; 7: 1765–1769. PMID: 8905660
95. Lane RD, Reiman E, Bradley MM, Lang PJ, Ahern GL, Davidson RJ. Neuroanatomické koreláty příjemných a nepříjemných emocí (). Neuropsychologia. 1997; 35: 1437–1444. PMID: 9352521
96. Taylor SF, Liberzon I, Fig LM, Decker L, Minoshima S, Koeppe RA. Vliv emocionálního obsahu n ké vizuální rozpoznávací paměti: studie aktivace PET. Neuroimage. 1998; 8: 188–197. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0356> PMID: 9740761
97. Phillips ML, Young AW, Scott SK, Calder AJ, Andrew C, Giampietro V, et al. Neuronové reakce na výraz strachu a znechucení v obličeji a hlase. Proc R Soc London B. 1998; 265: 1809–1817.
98. Morris JS, Scott SK, Dolan RJ. Říkat to s citem: nervové reakce na emocionální vokální projevy. Neuropsychologia. 1999; 37: 1155–1163. PMID: 10509837
99. Sander K, Scheich H. Sluchové vnímání smíchu a pláče aktivuje lidskou amygdalu bez ohledu na stav pozornosti. Cogn Brain Res. 2001; 12: 181–198.
100. Mirz F, Gjedde A, Sødskilde-Jrgensen H, Pedersen CB. Funkční zobrazování mozku při vnímání podobného tinnitu vyvolaném averzivními sluchovými podněty. NeuroReport. 2000; 11: 633–637. PMID: 10718327
101. Morris JS, Scott SK, Dolan RJ. Říkat to s citem: neurální reakce na emocionální vokální projevy. Neuropsychologia. 1999; 37: 1155–1163. PMID: 10509837
102. Zald D, Pardo J. Neuronální koreláty averzivní sluchové stimulace. NeuroImage. 2001; 16: 746–753.
103. Auerbach BD., Rodrigues PV, Salvi RJ. Centrální regulace zesílení u tinnitu a hyperakuzie. Front Neurol. 2014; 5: 206. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00206> PMID: 25386157
104. Graybiel AM. Některé vzestupné spojení pulvinaru a lateralis posterior thalamu u kočky (). Brain Res. 1972; 44: 99–125. PMID: 4560404
105. Aitkin L. Sluchový střední mozek: struktura a funkce v centrálních sluchových drahách. New Jersey: Humana Press; 1986.
106. LeDoux JE. Mozkové mechanismy emocí a emočního učení. Curr Opin Neurobiol. 1992; 2: 191–197. PMID: 1638153
107. Møller AR, Rollins PR. Neklasické sluchové dráhy se podílejí na sluchu u dětí, ale ne u dospělých. Neurosci Lett. 2002; 319(1): 41–4. PMID: 11814649
108. Møller AR, Møller MB, Yokota M. Některé formy tinnitu mohou zahrnovat extralemniscálovou sluchovou dráhu. Laryngoscope. 1992; 102(10): 1165–1171. <https://doi.org/10.1288/00005537-199210000-00012> PMID: 1405968
109. Møller AR. Patofyziologie tinnitu. Otolaryngol Clin North Am. 2003; 36(2): 249–66. PMID: 12856295
110. Gla¨scher J, Adolphs R. Zpracování vzrušení subliminálních a supraliminálních emocionálních podnětů lidskou amygdalou. J Neurosci. 2003; 23(32): 10274–10282. PMID: 14614086
111. Curtis CE, D'Esposito M. Trvalá aktivita v prefrontální kůře během pracovní paměti. Trends Cogn Sci. 2003; 7: 415–423. PMID: 12963473
112. Henckens MJ, van Wingen GA, Joe¨ls M, Fernandez G. Kortikosteroidy indukované odpojení amygdaly u mužů. Cereb Cortex. 2012; 22(10): 2336–45. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr313> PMID: 22079927

113. Roy AK, Shehzad Z, Margulies DS, et al. Funkční propojenost lidské amygdaly pomocí fMRI v klidovém stavu. *Neuroimage*. 2009; 45: 614–26. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.11.030> PMID: [19110061](#)
114. Welch BL, Welch AS. Fyziologické účinky hluku. Plenum Press: New York: 1970.
115. Cantrell RW. Dlouhodobé vystavení přerušovanému hluku: audiometrické, biochemické, motorické, psychologické a spánkové účinky. *Laryngoscope*. 1974; 84: 4–55.
116. Cavatorta A, Falzoi M, Cigala F, Riccò M, Bruschi G, Franchini I, et al. Adrenální reakce v patogenezi arteriální hypertenze u pracovníků vystavených vysokým hladinám hluku. *J Hypertens Suppl*. 1987; 5 (5): 463–466.
117. Karpova NI, Alekseev SV, Erokhin VN, Kadyskina EN, Reutov OV. Včasná reakce organismu na nízkofrekvenční akustické oscilace. *Noise and Vibr Bull*. 1970; 11(65): 100–103.
118. Danielsson A, Landstrom U. Změny krevního tlaku u člověka během expozice infrazvuku. Experimentální studie. *Acta Med Scand*. 1985; 217(5): 531–535. PMID: [4025009](#)