

Tinnitus toonhoogte afstemmen met residuele inhibitie en contrastversterking

Gepubliceerd: 18-12-2018 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Het belangrijkste doel is om de bestaande technieken voor het meten van de tinnituspitch bij patiënten te verbeteren door zowel de frequentie afhankelijkheid van de residuele inhibitie als het *contrast gain control effect* in het auditieve systeem...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Gehoorstoornissen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON48700

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Tinnitus toonhoogte afstemmen

Aandoening

- Gehoorstoornissen

Synoniemen aandoening

fantomgeluid, tinnitus

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: ESIT

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: afstemmen, tinnitus, toonhoogte

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel I:

Het primaire eindpunt is de tinnitus-pitch op psycho-akoestische reacties. Deze omvatten het volgende:

- Verschil tussen audiomonsters en automatische methode voor tinnitus karakterisering.
- Relatie tussen de RI-functie van de deelnemers en de tinnitus-pitch.

Deel II:

Het primaire eindpunt van dit onderdeel is het verschil in *contrast gain control* tussen tinnituspatiënten, patiënten met gehoorverlies en controles.

Deze omvatten het volgende:

- Relatie tussen gedragsmetingen en EEG-responsen voor de drie groepen.
- Verband tussen tinnituspitch en *contrast gain control* maatregelen voor tinnituspatiënten.

Secundaire uitkomstmaten

Niet toepasbaar

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Verscheidene auteurs hebben zich uitgesproken over de relatie tussen gehoorverlies en aanhoudende tinnitus. In de meerderheid van de gevallen overlapt de tinnitusperceptie van de patiënten met het frequentiebereik van het gehoorverlies region (Tunkel et al., 2014) (Henry 1999) (Norena, Micheyl, Chéry-Croze, & Collet, 2002). Dierstudies hebben aangetoond dat er na een cochleaire beschadiging enkele veranderingen in de responseeigenschappen van auditieve

neuronen plaatsvinden (Noreña & Eggermont, 2003). Een van deze veranderingen houdt in dat neuronen in de corticale en subcorticale gehoorstructuur lijden aan een toename van spontaan vuren van neuronen nadat de input vanuit het oor verminderd is. Daarnaast is er een verandering waargenomen in de temporele synchrone activiteit van een populatie neuronen wanneer dit vergeleken wordt met controle dieren. Het **neural synchrony model** van tinnitus suggereert dat deze veranderingen wellicht verantwoordelijk zijn voor het genereren van de tinnitus perceptie.

Er is een toenemende interesse voor op geluid gebaseerde therapieën voor tinnitusbehandeling (bijv. Henry et al. 2008; Hobson et al. 2010; McNeill et al. 2012; Shekhawat et al. 2013). Sommige van deze behandelingen zijn gebaseerd op het toepassen van achtergrondruis in het gebied van gehoorverlies. De effectiviteit hiervan wordt nog steeds in twijfel getrokken (Davis et al. 2008 positief) (Vanneste et al. 2013 negatief). Echter, de kennis over de neurofysiologie van tinnitus groeit constant en sommige behandelingen focussen zich op het ongedaan maken van de veranderingen van maladaptieve plasticiteit, waarbij een voordeel voor de patiënten wordt gemeld.

Dat is het geval bij de **notched music listening approach**, gericht op het verminderen van de spontane activiteit in neuronen door het versterken van laterale inhibitie van de frequenties boven en onder de tinnitusfrequentie (Okamoto et al, 2010; Herraiz et al. 2010; Teismann et al, 2011; Pantev et al, 2012). Net als andere benaderingen, is het doel van deze benadering om de overheersende tinnitusfrequentie of de frequenties eromheen te stimuleren. Een probleem dat zich in deze context voordoet, heeft betrekking op de moeilijkheden om het frequentiegebied van de tinnitusperceptie te selecteren, wat cruciaal is voor het verzekeren van de juiste toepassing van deze therapieën en daarnaast niet direct waarneembaar is. Het proces van het definiëren van de frequentie van de tinnitusperceptie staat ook wel bekend als **pitch-matching** (Henry & Meikle, 2000). De meest gebruikelijke aanpak bestaat uit een psycho-akoestische taak waarbij de patiënt naar verschillende zuivere tonen luistert en meldt welke het meest lijkt op de perceptie van tinnitus. De literatuur bestaat uit verschillende benaderingen voor het uitvoeren van **pitch-matching**, waarvan vele bestaan uit verschillende stappen van keuzes waarbij de frequentieafstand tussen de gepresenteerde tonen stapsgewijs wordt versmald, net als in het geval van de gedwongen keuze met twee intervallen (2IFC) of de gedwongen keuze dubbele trap (FCDS) (ref). Ondanks de hoeveelheid beschikbare methoden, wordt tinnitus pitch matching sterk bekritiseerd vanwege zijn subjectieve aard. Bovendien beweren sommige auteurs dat deze onbetrouwbaar zijn omdat herhaalde **pitch matches** vaak variëren van 2 tot 3 octaven (Penner 1983; Tyler & Conrad-Armes 1983; Burns 1984; Henry et al. 2004). Variaties kunnen worden veroorzaakt door de meldingsproblemen die patiënten hebben bij het uitvoeren van de test of door de tinnitusveranderingen als gevolg van de stimulus (Tyler 2000).

Residuele inhibitie

Sommige auteurs hebben geprobeerd om andere representaties van de tinnitus pitch te belichten door middel van verschillende psycho-akoestische metingen, zoals audiogrammen van patiënten (Schaette & Kempster, 2009) of

maskeringniveaus. De maskeringsintensiteit van tonen of ruis over het gehele frequentiebereik heeft getoond specifieke patronen te volgen die in bepaalde gevallen wellicht gerelateerd kunnen zijn aan de tinnituspitch (Feldmann, 1971). Sommige stimuli die bij deze maskeringstests worden gebruikt, hebben een bepaald resultaat: een tijdelijke onderdrukking van de tinnitusperceptie kan plaatsvinden, zelfs na het stoppen van de stimulatie. Het effect staat bekend als *Residuele Inhibitie* (RI) en de diepte en duur ervan kunnen langs de frequenties worden gemeten, wat resulteert in de residuele inhibitie functies. Het is aangetoond dat RI-functies het tinnitus-spectrum en het gebied van de auditieve drempelverschuiving (Roberts, Moffat, Baumann, Ward, & Bosnyak, 2008) overlappen, consistent met de hypothese van de toegenomen neurale synchronie. Dit verschil tussen de responsen in het tinnitusfrequentiegebied en daarbuiten tijdens residuele inhibitie is ook waargenomen in de 40-Hz *auditory steady-state respons* (ASSR) en de event-gerelateerde potentiële component N1 (Roberts, Bosnyak, Bruce, Gander, & Paul, 2015). Deze resultaten suggereren dat residuele inhibitie een betrouwbaardere marker kan zijn voor tinnitus pitch-matching. Een groot probleem bij het benaderen van RI is het tijdrovende aspect om het te meten. De traditionele methode bestaat uit het meten van de tijd die de tinnitus nodig heeft om weer te verschijnen na het stoppen van een 30s of 60s-ruispresentatie op 10 dB boven het *minimum masking level* (MML), wat betekent dat het laagste intensiteitsniveau vereist is om de tinnitusperceptie kenbaar te maken. Het kan zijn dat het uitvoeren van deze test met verschillende draaggolf frequenties om de frequentie-afhankelijkheid te bestuderen en te wachten op de corresponderende hersteltijden tussen de proeven praktisch onhaalbaar is.

Onlangs is een nieuwe methode ontworpen dat het *Minimum Residual Inhibition Level* (MRIL) (Fournier & Norena, 2018) meet om de testtijd aanzienlijk te verkorten door gepulseerde akoestische stimulatie van vaste duur te gebruiken, waardoor het bestuderen van dit kenmerk in de diepte wordt vergemakkelijkt. Hoewel in deze studie smalle en brede ruis werden gebruikt als stimuli, heeft recent bewijs gesuggereerd dat amplitudegemoduleerde tonen de tinnitus luidheid wellicht nog sneller kunnen verminderen (Tyler & Stocking, 2014), met name in de frequenties rond de tinnitus-pitch (Neff et al. , 2017).

Contrast gain control

Hoewel er verschillende neurofysiologische modellen van tinnitus zijn voorgesteld, bestaat er nog geen consensus over de specifieke mechanismen die deze stoornis genereren. Een van de meest recente voorstellen is het *Central Gain Model* van tinnitus. Na blootstelling aan lawaai, is de neurale spontane activiteit verminderd in de auditieve zenuw, maar de activiteit in sommige hogere auditieve structuren, zoals de auditieve cortex (AC), mediaal geniculate lichaam (MGB) en inferieure colliculus (IC), is toegenomen. Het *Central Gain Model* stelt voor dat tinnitus wordt veroorzaakt door een toename in versterking of neurale amplificatie in het centrale auditieve systeem, gericht op het compenseren van het verlies van sensorische input van het slakkenhuis. In dit model is het belangrijk om de rol van "neurale ruis" bij het ontstaan van tinnitus op te merken. Zelfs in stilte ontvangt het centrale auditieve systeem voortdurend input, zodat er een minimum activiteitsniveau is dat deze

stille of basislijn definieert. Centrale versterkingsverbetering produceert niet alleen een verhoogde gevoeligheid voor geluid opgewekte activiteit, maar versterkt ook de spontane activiteit, resulterend in de auditieve perceptie van neurale ruis.

Een van de belangrijkste statistische eigenschappen van het auditieve systeem voor het weergeven van geluiden is het spectra temporele contrast in de auditieve omgeving. *Contrast gain control* is de eigenschap waarmee neuronen hun gevoeligheid aanpassen aan veranderingen in geluidsniveau in reactie op het contrast van geluidsstimuli. Als gevolg hiervan is de corticale representatie zeer robuust voor de ruisstijging en onveranderlijk voor prikkelcontrast, wat bovendien een efficiënter gebruik van het neurale dynamische bereik verschaft. Er zijn weinig bestaande studies die deze functie van het auditieve systeem bij tinnitus behandelen (Rabinowitz, Willmore, Schnupp, & King, 2011) (Willmore, Cooke, & King, 2014), maar er is nog steeds geen gedragsonderzoek bij mensen. Bij tinnituspatiënten kon een abnormaal functioneren van de centrale versterking rond tinnitusfrequenties worden gemeten door een gedragstest te gebruiken die bestond uit het contrast van stimuli.

Doel van het onderzoek

Het belangrijkste doel is om de bestaande technieken voor het meten van de tinnituspitch bij patiënten te verbeteren door zowel de frequentie afhankelijkheid van de residuele inhibitie als het *contrast gain control effect* in het auditieve systeem te onderzoeken. Gedrags metingen en EEG-responsen zullen aan elkaar worden gerelateerd om de traditionele zelfrapportage-gebaseerde methoden voor pitch-matching te verbeteren en om nieuw bewijs te leveren voor de bijdrage van maladaptieve reorganisatie bij de vorming en het onderhoud van tinnitus.

Onderzoeksopzet

Het huidige onderzoek bestaat uit twee delen. Deel I zal bestaan uit een reeks gedragsexperimenten met als uiteindelijk doel de correlatie te vinden tussen residuele inhibitie en de tinnitus-pitch, om licht te werpen op de vraag of het een betrouwbare maat is voor het matchen van de toonhoogte. Deel II zal bestaan uit een gedrags- en ERP-studie over *contrast gain control* bij tinnituspatiënten, gericht op het onderzoeken van de relatie tussen deze functie en de tinnituspitch.

Beide delen en de bijbehorende experimenten worden hieronder beschreven:

Deel I: residuele inhibitie

Exp. 1: Tinnitus pitch matching door audiomonsters en automatische methode
Participanten vullen vragenlijsten in en ondergaan audiometrietesten. In deze eerste sessie van dit experiment zullen de proefpersonen actief luisteren naar een lijst met tinnitus gesynthetiseerde audiomonsters, welke voorafgaand gelabeld en gecategoriseerd zijn. Participanten zullen hun tinnitus-waarneming relateren aan een of meer van deze audiomonsters door middel van een

geforceerde keuzeprocedure, waarbij relevante informatie over hun tinnitus wordt verstrekt, zoals timbre en toonhoogte.

Een niet-gesuperviseerde automatische tinnitus-pitch-matchingprocedure (ook bekend als *bracketing method*) zal in een tweede sessie worden uitgevoerd. Om participanten vertrouwd te maken met de taak, zal er een trainingssessie zijn voordat de procedure start. Tijdens deze sessie zullen de participanten een test met geforceerde keuze uitvoeren waarbij zuivere tonen als stimuli worden gepresenteerd (Vernon, 1983).

Daarnaast zullen de deelnemers de reguliere pitch-matchingprocedure ondergaan die momenteel wordt gebruikt in de KNO-kliniek voor het assisteren van tinnituspatiënten.

De totale duur van het experiment is ongeveer anderhalf uur. Blinding, randomisatie, placebo-controle of cross-over zijn niet van toepassing in dit onderzoek. Tussen de twee metingen worden de deelnemers gevraagd om een pauze te nemen. De studie zal worden uitgevoerd in het tinnitus lab op de afdeling Otorinolaryngologie van het UMCG. De participanten zullen voor een computerscherm worden geplaatst in een geluidsdichte ruimte.

Zodra de deelnemers het experiment hebben voltooid, wordt binnen een week een tweede afspraak gepland voor het herhalen van hetzelfde experiment om de reproduceerbaarheid van deze methoden te testen en de variabiliteit van hun tinnitus te controleren.

Exp. 2: Minimaal residuele inhibitie niveau en tinnitus-pitch

In het tweede experiment zal het *Minimum Residual Inhibition Level* (MRIL) op verschillende frequenties worden gemeten door middel van een stimulus sequentie bestaande uit amplitudegemoduleerde tonen bij toenemende intensiteitsniveaus. Participanten zullen voor, na en tussen de assessment gevraagd worden om de luidheid van hun tinnitus te beoordelen. Voor elke draaggolf frequentie eindigt de taak wanneer een volledige onderdrukking van de tinnitus wordt bereikt of het maximale intensiteitsniveau van de stimulus wordt bereikt. Een paradigma vergelijkbaar met Fournier & Norena (2018) zal worden gebruikt, waarbij de MRIL verkregen wordt voor verschillende frequenties, zoals het meestal wordt gedaan in audiometrie. Dit experiment onderzoekt de relatie tussen de RI-metingen van patiënten en de tinnitus-pitch, waarbij verwacht wordt lagere waarden van RI te vinden in de frequenties rond de tinnitus-pitch.

De totale duur van dit experiment is ongeveer 20 tot 30 minuten. Blinding, randomisatie, placebo-controle of cross-over zijn niet van toepassing in dit onderzoek.

We zullen een pilotstudie uitvoeren waarin 10 deelnemers dezelfde test zullen uitvoeren met behulp van smalbandig geluid als stimulus. Het doel is om de RI-curven te vergelijken die zijn verkregen door zowel amplitudegemoduleerde tonen als smalbandige ruisstimuli. Dezelfde duur is nodig voor deze pilotstudie. De studie zal worden uitgevoerd in het tinnitus lab op de afdeling Otorinolaryngologie van het UMCG. De participanten zullen voor een computerscherm worden geplaatst in een geluidsdichte ruimte.

Deel II: Contrast gain control

Exp. 3: Luidheidsdiscriminatie in achtergrondgeluid

In het derde experiment zullen verschillen in *gain enhancement* en *contrast

gain control* tussen patiënten met normaal gehoor, oorsuizen en gehoorverlies worden onderzocht.

Participanten zullen een psycho-akoestisch experiment uitvoeren dat bestaat uit stimulusdiscriminatie in maskerende en niet-maskerende condities met verschillende intensiteitsniveaus door gebruik te maken van een gedwongen-keuzetaak. Op neuronaal niveau zal de discriminatiecapaciteit worden gemeten door middel van ERP-responsen. De totale duur van dit experiment is ongeveer 1 uur.

Inschatting van belasting en risico

Risico's noch voordelen zijn bekend bij deelname aan deze studie.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700 RB
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700 RB
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Tinnitusgroep (A, n = 20):

- Geen gerapporteerde neurologische of psychiatrische stoornissen (met uitzondering van tinnitus en gehoorverlies);
- Chronische tinnitus (langer dan 6 maanden);
- Volwassen, 18-75 jaar;
- Symmetrisch gehoorverlies met PTA (gemiddelde drempelwaarde 1000-2000-4000 Hz) ≥ 30 dB;
- Schriftelijk informed consent;

Gehoorverliesgroep (B, n = 20):

- Geen gerapporteerde neurologische of psychiatrische stoornissen (met uitzondering van tinnitus en gehoorverlies);
- Volwassen, 18-75 jaar;
- Symmetrisch gehoorverlies met PTA (gemiddelde drempelwaarde 1000-2000-4000 Hz) ≥ 30 dB;
- Schriftelijk informed consent;

Controle groep (C, n=20)

- Gezonde personen (d.w.z. exclusief tinnitus, geen medische, neurologische of psychiatrische stoornissen);
- Volwassen, 18-75 jaar;
- Normale gehoordrempels of licht gehoorverlies (gemiddelde drempelwaarde ≤ 20 dB @ 500-2000 Hz);
- ≤ 30 dB verschil tussen beide oren voor alle standaard audiometrische frequenties;
- Schriftelijk informed consent;

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Alle proefpersonen die de experimentele taak niet volledig kunnen begrijpen.
- Overschrijding van een van de bovenstaande inclusie criteria.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Doel: Behandeling / therapie	

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-10-2020
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL66367.042.18
Ander register	UMCG Research Register, number 201800489