

GABAergische inhibitie bij tinnitus, onderzoeken met GABA-aanpast magnetische resonantiespectroscopie en ¹¹C-Flumazenil positronemissietomografie

Gepubliceerd: 16-08-2021 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Hoofddoel: Het hoofddoel is om GABA-concentraties en beschikbaarheid van receptoren in de auditieve route te vergelijken tussen individuen met tinnitus en twee controlegroepen zonder tinnitus (met of zonder gehoorverlies). GABA-concentraties worden...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Gehoorstoornissen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON55068

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GABAergische inhibitie bij tinnitus

Aandoening

- Gehoorstoornissen

Synoniemen aandoening

oorsuizen, Tinnitus

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: ZonMW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: GABAergische remming, Gehoorverlies, Tinnitus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De belangrijkste onderzoeksparameters zijn de GABA-concentraties en de beschikbaarheid (bindende potentie) van GABA(A) receptoren in de gehoorroute, gemeten met respectievelijk MR-spectroscopie en met [11C]-flumazenil PET.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire studieparameters omvatten (1) de functionele connectiviteit in rust en tijdens geluidsstimulatie zoals beoordeeld met (partiële) correlaties tussen activiteitstijdcurven, (2) het activiteitsniveau in het auditieve pad in rust (spontane activiteit) en tijdens geluidspceptie, (3) de correlaties tussen GABA-niveaus en de functionele connectiviteit, evenals de spontane activiteit in de auditieve route. We veronderstellen dat in vergelijking met de andere twee groepen, de tinnitusgroep verhoogde spontane activiteit zal vertonen in knooppunten van de auditieve route, evenals verminderde functionele connectiviteit tussen deze knooppunten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tinnitus is een veel voorkomende aandoening die wordt gekenmerkt door de

perceptie van een geluid zonder externe stimulatie. Ongeveer 15% van de wereldbevolking heeft tinnitus. Voor de overgrote meerderheid (80%) wordt tinnitus geassocieerd met gehoorverlies in hetzelfde frequentiebereik als het waargenomen fantoomgeluid. Bij 10 tot 20% van de personen resulteert dit oorsuizen in een significante vermindering van de kwaliteit van leven. Tot op heden is tinnitus niet te genezen en de meeste interventies bestaan **uit het toepassen van copingstrategieën (Bauer, 2018). De belangrijkste uitdaging voor het ontwikkelen van een effectieve behandeling is het gebrek aan inzicht in de neuropathologische mechanismen die aan deze aandoening ten grondslag liggen. Aangenomen wordt dat tinnitus wordt veroorzaakt door veranderingen in het centrale auditieve systeem na perifere beledigingen of sensorische deprivatie (Knipper et al., 2013; Noreña en Farley, 2013). In dit perspectief zou een verminderde perifere sensorische input homeostatische plasticiteitsmechanismen activeren en zou een onaangepaste homeostase leiden tot tinnitus bij een deel van de individuen. Homeostase van neuronale circuits hangt af van een goede balans tussen neuronale excitatie en remming.

Verschillende bewijslijnen uit dierstudies suggereren dat veranderingen in GABAergische remming op zich verband kunnen houden met tinnitus. Ten eerste hebben verschillende onderzoeken aangetoond dat geneesmiddelen die de GABAergic-remming versterken, het tinnitusgedrag bij dieren opheffen (Brozoski et al., 2007; Lu et al., 2011; Yang et al., 2011). Dit lijkt niet het geval te zijn bij geneesmiddelen die de exciterende neurotransmissie verminderen (Yang et al., 2011). In één onderzoek ging de toenemende GABA-concentratie verder samen met een normalisatie van de door geluid opgewekte respons bij AC (Lu et al., 2011). Ten tweede wordt bij AC en IC de remmende neurotransmissie verminderd in neuronen die het frequentiebereik van gehoorverlies vertegenwoordigen (Dong et al., 2010; Yang et al., 2011). Ten derde werd in de auditieve thalamus een verhoogde door GABA gemedieerde tonische remming gevonden bij ratten met gedragskenmerken van tinnitus in vergelijking met slechthorende ratten zonder tekenen van tinnitus (Sametsky et al., 2015). Ten slotte vergeleek een recent onderzoek het effect van geluidstrauma bij twee muizenstammen, waarvan er één bewijs van tinnitus vertoont, en de andere niet (Miyakawa et al., 2019). Een vermindering van GAD65 (een GABA-synthetiserend enzym in de synaps) werd alleen gevonden bij de stam die tinnitus ontwikkelde. Het is van cruciaal belang om GAD65 neer te halen bij normaal horende muizen van de stam die normaal geen tinnitus ontwikkelden na door geluidstrauma geïnduceerd tinnitusgedrag. Al deze onderzoeken suggereren een cruciale rol van GABA bij de ontwikkeling van tinnitus. Belangrijk genoeg vond een recente studie een causaal verband tussen tinnitus, verhoogde spontane vuursnelheid en verminderde GABAergische neurotransmissie in AC (Hayes et al., 2021). De auteurs ontdekten dat het verminderen van GABAergische remming met een medicijn dat GABA(A)-receptoren (Gabazine) blokkeert, tinnitusgedrag veroorzaakte bij naïeve dieren en geassocieerd was met verhoogde spontane ontstekingsnelheden van auditieve cortex neuronen. De auteurs tonen verder aan dat geen enkele andere verandering in het gehoorpad na geluidstrauma of blootstelling aan salicylate eenduidig **in verband kan worden gebracht met tinnitus. Deze studie biedt sterke ondersteuning voor theorieën die tinnitus hebben toegeschreven aan

een verhoogde spontane vuursnelheid in de auditieve route als een direct gevolg van verminderde GABAergische remming (Wang et al., 2011; Richardson et al., 2012).

Ondanks het overweldigende bewijs voor een rol van GABAergische remming in de pathofysiologie van subjectieve tinnitus, heeft tot nu toe slechts één enkele studie GABA-niveaus onderzocht bij mensen die door deze aandoening zijn getroffen (Sedley et al., 2015). De auteurs gebruikten magnetische resonantiespectroscopie (MRS) om GABA-concentraties in de auditieve cortex te evalueren. Ze rapporteerden verlaagde GABA-concentraties in de juiste AC van proefpersonen met tinnitus in vergelijking met een groep die overeenkwam met gehoor-niveaus.

Met ons onderzoeksproject hopen we ons begrip van GABAergic neurotransmission bij tinnitus te vergroten. Een beter begrip van de moleculaire veranderingen die optreden in de gehoorroute in combinatie met gehoorverlies en tinnitus is een essentiële stap in de richting van de ontwikkeling van een geneesmiddel.

Bauer, C. A. Tinnitus. *N. Engl. J. Med.* 378, 1224-1231 (2018).

Brozoski, T. J., Spires, T. J. D. & Bauer, C. A. Vigabatrin, a GABA transaminase inhibitor, reversibly eliminates tinnitus in an animal model. *JARO - J. Assoc. Res. Otolaryngol.* 8, 105-118 (2007).

Dong, S., Rodger, J., Mulders, W. H. A. M. & Robertson, D. Tonotopic changes in GABA receptor expression in guinea pig inferior colliculus after partial unilateral hearing loss. *Brain Res.* 1342, 24-32 (2010).

Hayes, S. H. et al. Uncovering the contribution of enhanced central gain and altered cortical oscillations to tinnitus generation. *Prog. Neurobiol.* 196, 101893 (2021).

Knipper, M., Van Dijk, P., Nunes, I., Rüttiger, L. & Zimmermann, U. Advances in the neurobiology of hearing disorders: Recent developments regarding the basis of tinnitus and hyperacusis. *Prog. Neurobiol.* 111, 17-33 (2013).

Lu, J. et al. GABAergic neural activity involved in salicylate-induced auditory cortex gain enhancement. *Neuroscience* 189, 187-198 (2011).

Miyakawa, A. et al. Tinnitus Correlates with Downregulation of Cortical Glutamate Decarboxylase 65 Expression But Not Auditory Cortical Map Reorganization. *J. Neurosci.* 39, 9989-10001 (2019).

Noreña, A. J. & Farley, B. J. Tinnitus-related neural activity: Theories of generation, propagation, and centralization. *Hear. Res.* 295, 161-171 (2013).

Richardson, B. D., Brozoski, T. J., Ling, L. L. & Caspary, D. M. Targeting inhibitory neurotransmission in tinnitus. *Brain Res.* 1485, 77-87 (2012).

Sametsky, E. A., Turner, J. G., Larsen, D., Ling, L. & Caspary, D. M. Enhanced GABA-Mediated tonic inhibition in auditory thalamus of rats with behavioral evidence of tinnitus. *J. Neurosci.* 35, 9369-9380 (2015).

Sedley, W. et al. Human auditory cortex neurochemistry reflects the presence and severity of tinnitus. *J. Neurosci.* 35, 14822-14828 (2015).

Wang, H., Brozoski, T. J. & Caspary, D. M. Inhibitory neurotransmission in animal models of tinnitus: Maladaptive plasticity. *Hear. Res.* 279, 111-117 (2011).

Yang, S., Weiner, B. D., Zhang, L. S., Cho, S. J. & Bao, S. Homeostatic

plasticity drives tinnitus perception in an animal model. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 108, 14974-14979 (2011).

Doel van het onderzoek

Hoofddoel:

Het hoofddoel is om GABA-concentraties en beschikbaarheid van receptoren in de auditieve route te vergelijken tussen individuen met tinnitus en twee controlegroepen zonder tinnitus (met of zonder gehoorverlies).

GABA-concentraties worden gemeten met MR-spectroscopie en beschikbaarheid van GABA(A) receptoren met [11C]-flumazenil PET.

Secundaire doelstelling:

We willen verder testen op een correlatie tussen metingen van GABA-niveaus en de activiteit en functionele connectiviteit van de auditieve route. We zullen activiteit en functionele connectiviteit tussen deze regio's onderzoeken, zowel tijdens geluidspceptie als in rust met fMRI. Verder meten we met PET de cerebrale doorbloeding in rust in een rustige omgeving, wat een indicatie geeft van spontane activiteit in de gehoorgang. We voorspellen dat (1) spontane hersenactiviteit verhoogd is in de auditieve cortex van personen met tinnitus, en (2) verhoogde spontane activiteit bij AC is geassocieerd met lagere niveaus van GABA. Bovendien, aangezien spontane activiteit overeenkomt met ruis, voorspellen we dat (3) verschillen in GABAergische neurotransmissie in AC geassocieerd zullen zijn met verminderde functionele connectiviteit tussen AC en de auditieve thalamus en inferieure colliculus.

Onderzoeksopzet

De studie bestaat uit 3 sessies: audiologische beoordeling, MRI-scan en PET-scan. De laatste sessie is facultatief en omvat een deelsteekproef van 45 deelnemers die de MRI-sessie hebben voltooid (15 per groep).

1) Audiometrie en vragenlijsten

Voordat deelnemers aan het onderzoek worden opgenomen, ontvangen ze eerst een audiometrische test en vullen ze vragenlijsten in over tinnitus, hyperacusis, lateraliteit en angst/depressie. De tinnitusvragenlijst wordt alleen ingevuld door deelnemers met tinnitus. Deelnemers met tinnitus zullen ook een tinnitus klankaanpassingsprocedure uitvoeren. De totale duur van deze tests en vragenlijsten is ongeveer 60 minuten. Binnen drie maanden wordt dan een afspraak gemaakt voor de MRI-scan.

2) MRI-scan

Deelnemers zullen dan een MRI-scansessie ondergaan die bestaat uit door GABA-MRS, een anatomische scan, twee rusttoestand-scans en een door geluid opgewekte fMRI-scan. De totale duur van de MRI-scansessie is 120 minuten, inclusief een pauze van 20 minuten en 10 minuten voor het verplaatsen van de deelnemer in en uit de scanner.

3) PET-scan

Een subgroep van vrijwilligers zal worden uitgenodigd om verder een PET-scan te ondergaan, waarmee de beschikbaarheid van GABA-receptoren in de auditieve cortices en in kleinere structuren van de middenhersenen kan worden gemeten. De PET-scan zal niet meer dan 3 maanden na de MRI-scan plaatsvinden. De totale duur van Deel 2 is 90 minuten inclusief voorbereiding van de deelnemer en PET-scanning. Het lagere aantal deelnemers in Deel 2 is te danken aan de kosten en lasten van PET-scanning en het zal ons vermogen om groepsverschillen op te sporen niet belemmeren. Deelnemers worden geselecteerd op basis van wie het eerst komt, het eerst maalt voor de PET-scan. Als alle slots zijn ingevuld, krijgen nieuwe deelnemers direct met de informatiebrief bericht dat er geen plek meer is voor dit onderdeel.

De studie vindt plaats in het Universitair Medisch Centrum Groningen; KNO-afdeling voor het audiogram en vragenlijsten, afdeling Radiologie voor de MRI-scan en afdeling Nucleaire Geneeskunde en Moleculaire Beeldvorming voor de PET-scan.

Inschatting van belasting en risico

Deelnemers aan het onderzoek krijgen een audiometrietest (20 minuten) en beantwoorden 5 korte vragenlijsten (30 minuten). Deelnemers met tinnitus zullen ook een tinnitus klankaanpassingstaak uitvoeren (10 min). Deze tests en vragenlijsten brengen niet meer dan een minimaal risico met zich mee en gaan niet gepaard met een bepaalde last.

De deelnemers ondergaan verder een 90 minuten durende MRI-scan. MRI is een standaard hersenbeeldvormende techniek zonder bekende negatieve effecten op de gezondheid. De enige risico's zijn voor proefpersonen met een pacemaker en metalen implantaten. Deze personen mogen niet deelnemen. MRI houdt in dat het stil ligt in een besloten omgeving. Bovendien genereren de gradiëntspoelen voor sommige sequenties een knallend geluid van wel 100 dB. Deelnemers aan het onderzoek worden beschermd door MR-compatibele interne hoortelefoons en opblaasbare kussens die de oren bedekken en die samen het scanner geluid met ongeveer 30-40 dB verminderen.

De vijfenveertig proefpersonen die zich vrijwillig aanmelden voor deel 2 van het project, worden gescand in een PET-scanner na intraveneuze injectie van de [11C]-Flumazenil GABA-tracer. Het scannen duurt 60 minuten. In termen van veiligheid zou de dosis geïnjecteerde radioactiviteit (400 Mbq) overeenkomen met een effectieve dosis van ongeveer 3,1 mSv die binnen de ondergrenzen valt van de ICRP-categorie II-b van kleine tot matige risico's (1-10 mSv). Ter vergelijking: het stralingsniveau voor een enkele CT-scan van de borst is meer dan twee keer hoger (ongeveer 7 mSv). De equivalente tijd van achtergrondstraling uit de natuurlijke omgeving is minder dan een jaar, rekening houdend met een EU-gemiddelde van 3,2 mSv/a. De lasten in verband met de PET-scan krijgen een intraveneuze injectie en liggen 60 minuten stil.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Antonius Deusinglaan 2
Groningen 9713AW
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Antonius Deusinglaan 2
Groningen 9713AW
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)

Voor alle deelnemers:

- Volwassenen van 18 tot 75 jaar
- Het onderzoek begrijpen en schriftelijke geïnformeerde toestemming geven

Bovendien, afhankelijk van de groep:

- Groep 1 (T+HL+): met chronische tinnitus (langer dan 2 maanden) en licht tot matig gehoorverlies (zuiver toongemiddeld voor frequenties van 4 tot 8 kHz tussen 30 en 60 dB voor beide oren).

- Groep 2 (T-HL+): met licht tot matig gehoorverlies (zoals hierboven) zonder tinnitus.
- Groep-3 (T-HL-): geen oorsuizen en normale gehoordrempels (zuiver toongemiddelde ≤ 30 dB voor frequenties van 4 tot 8 kHz, op beide oren).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Voldoet niet aan de inclusiecriteria van een van de 3 groepen (T+HL+, T-HL+ of T-HL-)
- Hoortoestellen gebruiken
- Metalen implantaten die niet compatibel zijn met het magnetische veld van de MRI-scanner (bijv. Pacemaker, hartkleppen, vaatclips, cerebrale implantaten, oogimplantaten, intra-uteriene apparaten die koper bevatten, niet-verwijderbare piercings)
- Elk risico op metaaldeeltjes in de ogen
- Tatoeages die ijzeroxide bevatten
- Claustrofobie
- Geschiedenis van neurologische of neuropsychiatrische aandoeningen (behalve tinnitus en gehoorverlies)
- Zwanger zijn of het risico lopen zwanger te zijn
- Borstvoeding
- Gebruik van psychoactieve medicijnen (bijv. Benzodiazepine, SSRI)
- Alcohol- of drugsmisbruik
- Weigering om geïnformeerd te worden over structurele hersenafwijkingen die tijdens het experiment kunnen worden opgespoord

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	07-10-2021
Aantal proefpersonen:	90
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-08-2024
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	NL74533.042.20