

# Ik hoor, ik hoor wat jij niet hoort

Dr.ir. C.P.Lanting

Disciplinegroep Keel-, Neus-, en Oorheelkunde, Universitair Medisch Centrum Groningen

Vrijwel iedereen heeft het wel eens waargenomen: je ligt in bed na een feest, een bezoek aan de kroeg of na een concert en hoort een fluittoon of suizen in je oor. Deze vorm van oorsuizen, of tinnitus, gaat meestal na een nacht slapen of een paar dagen wel weer over. Bij ongeveer 10 procent van de populatie is tinnitus echter permanent, overigens niet altijd met een duidelijke oorzaak. Als een persoon met tinnitus zich meldt bij de huisarts kan deze doorverwijzen naar een afdeling KNO in het ziekenhuis. Daar vindt een uitgebreid onderzoek plaats waarbij tinnitus gekarakteriseerd wordt en krijgen de KNO artsen en onderzoekers meer inzicht in tinnitus. De belangrijkste vraag is wat tinnitus nu precies is en of het brein een rol speelt in de generatie van tinnitus. In de afgelopen jaren heeft een onderzoekslijn binnen de afdeling KNO van het UMCG zich met deze vragen bezig gehouden: kunnen we mogelijke verschillen in het brein tussen controles en proefpersonen met tinnitus in beeld krijgen en daardoor meer leren over tinnitus. Door middel van een combinatie van psychofysica (karakterisatie van het percept tinnitus) en magnetische resonantie imaging (MRI) proberen we een inzicht te krijgen in de oorzaak van tinnitus. Dit artikel gaat specifiek in op de vraag hoe we beeldvormende technieken in kunnen zetten om meer te weten te komen over tinnitus.

Eén van de theorieën over tinnitus is dat het een consequentie is van gehoorverlies. Gehoorverlies als gevolg van bijvoorbeeld geluidschade, bijvoorbeeld door werkzaam te zijn geweest in de zware industrie, hangt samen met het verlies van haarcellen in het binnenoor en zorgt voor een verminderde toevoer van geluid naar het centrale auditieve systeem. Dit kan leiden tot een compensatiemechanisme waarbij met name spontane neurale activiteit wordt versterkt, een fenomeen wat erg veel lijkt op fantoompijn, waarbij het gebrek van toevoer van informatie van de geamputeerde ledematen naar de hersenen kan lijden tot een sensatie van pijn. In het auditieve systeem kan deze versterking van spontane neurale activiteit leiden tot de sensatie van geluid<sup>1</sup>.

Voor onderzoek naar tinnitus worden een aantal technieken ingezet, waaronder MRI. MRI wordt op twee manieren ingezet: in de eerste plaats geeft MRI inzicht in mogelijke anatomische variatie tussen proefpersonen met tinnitus en controles, zoals veranderingen in de concentratie grijze en witte stof, terwijl anderzijds functionele MRI (fMRI) verschillen aan kan tonen in de functie van de brein.

## Functionele magnetische resonantie imaging

De basis van het fMRI signaal wordt gevormd door zuurstofrijk bloed dat een net iets ander signaal geeft dan zuurstofarm bloed\*. Gebieden die als gevolg van taak-gerelateerde neurale activiteit in het brein meer zuurstof nodig hebben laten dus

\*Zie voor een introductie van fMRI en de contrastmechanismen die ten grondslag liggen aan MRI beelden en specifiek het BOLD effect de volgende link: [http://www.scholarpedia.org/article/Functional\\_magnetic\\_resonance\\_imaging](http://www.scholarpedia.org/article/Functional_magnetic_resonance_imaging)

een ander signaal zien, met name aan de veneuze kant van deze gebieden waar het verschil tussen zuurstofarm en zuurstofrijk bloed het grootst is<sup>2</sup>. Dit 'blood oxygen level dependent' (BOLD) effect zorgt ervoor dat we bijvoorbeeld de functie van het centrale auditieve systeem in beeld kunnen brengen. Maar hoe kun je fMRI technieken gebruiken voor het opsporen van gebieden in de hersenen die betrokken zijn bij tinnitus als je geen controle hebt over wat proefpersonen horen? Een gangbare hypothese is dat het verschil in activiteit tussen geluid en stilte anders is als het gevolg van tinnitus. Immers, als tinnitus samenhangt met activiteit in het brein, zelfs als er geen geluid is, dan kan het zo zijn dat het verschil in activiteit in het brein tijdens het luisteren naar geluid ten opzichte van de activiteit tijdens stilte afgenomen is; Stilte lijkt wat hersenactiviteit betreft meer op het luisteren naar geluid. Echter, wat bleek is dat juist in de middenhersenen (de inferior colliculi, IC; zie figuur 1A&B) de activiteit was toegenomen in proefpersonen met tinnitus<sup>3,4</sup>. Uit analyses van een andere onderzoeksgroep blijkt dat het verhaal nog iets subtieler zit: in de IC, de thalamus en de primaire auditieve cortex (PAC) lijkt deze verhoogde activiteit juist samen te hangen met hyperacusis, waarbij er een verminderde tolerantie is voor luid geluid, een klacht die veel samenvalt met tinnitus, terwijl uitsluitend de primaire auditieve cortex een verschil laat zien dat te wijten is aan tinnitus<sup>5</sup>. Deze verhoogde corticale activiteit is mogelijkwerwijs te wijten aan de verhoogde aandacht die patiënten hebben voor auditieve signalen als het gevolg

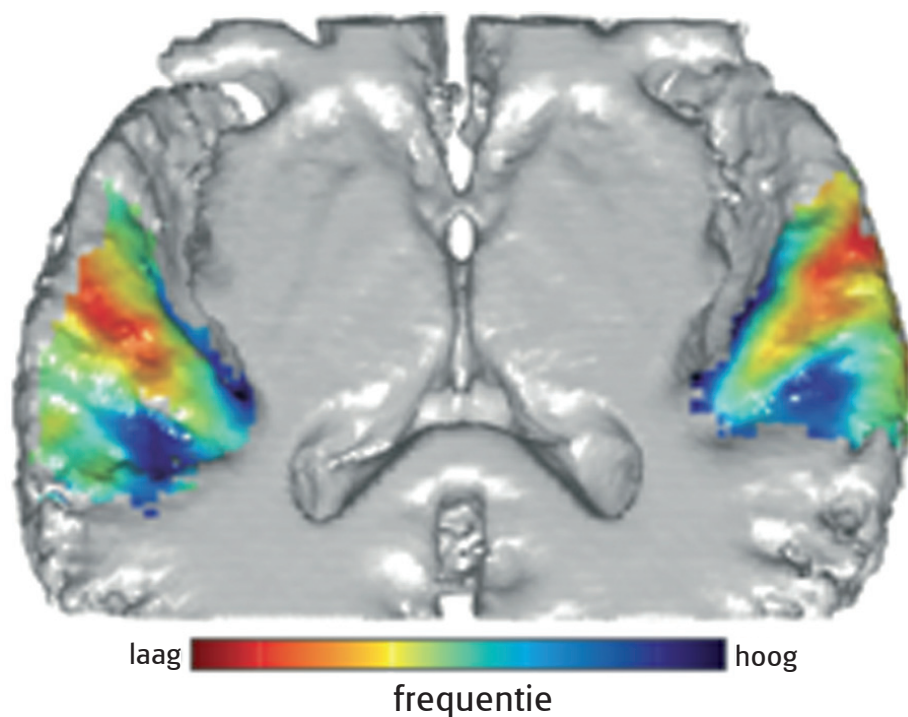
van tinnitus, terwijl auditieve kernen lager in het auditieve pad (hersenstam, IC en thalamus) minder beïnvloed worden door aandacht en dus niet dit verschil laten zien (Figuur 1).

Een andere manier om tinnitus te bestuderen is door te kijken naar een speciale groep proefpersonen waarbij het percept tinnitus gemanipuleerd kan worden door kaakbewegingen of oogbewegingen. In veel gevallen gaat het dan om een verandering van de luidheid (veelal luider) of een verandering in de frequentie of pitch (vaak hoger) van de tinnitus. In een eerste studie werd het effect van kaakbeweging in de groep patiënten vergeleken met dezelfde kaakbeweging in controles met het idee dat de verschillen tussen de groepen die te maken had met de manipulatie van de tinnitus<sup>6</sup>. Inderdaad waren er een aantal gebieden die een verschil lieten zien tussen de twee groepen: als eerste was het de cochleaire nucleus (CN) in de lage hersenstam die –ondanks dat er geen geluid aangeboden werd– actief was ten gevolge van de kaakbeweging en als tweede de IC. Nu is het bekend dat delen van de CN ook signalen binnenkrijgen t.b.v. de proprioceptie (positiezin) vanuit het hoofd-hals gebied en uit onderzoek in proefdieren is gebleken dat gehoorverlies kan leiden tot veranderingen in de balans tussen auditieve input en proprioceptieve (somatosensorische) input<sup>7</sup>. Mogelijkerwijs vormt deze balansverandering dus de basis waarop tinnitus te manipuleren is door kaakbewegingen. Een tweede studie keek naar oogbewegingen

die leiden tot zgn. gaze-evoked tinnitus (GET). Patiënten die door verwijdering van een brughoektumor het gehoor aan de kant van de tumor geheel kwijt raken krijgen ook vaak last van tinnitus. Hier kan net als in de eerste studie sprake zijn van manipulatie van de tinnitus: als ze de ogen in een bepaalde stand (ten opzichte van het hoofd) houden kan de tinnitus luider worden ervaren. Wederom bleek dat de CN en de IC betrokken te zijn bij de perceptuele veranderingen als gevolg van oogbewegingen<sup>8</sup>. De verklaring hier is dat, net als in de eerste studie, door een (volledig) verlies van het gehoor er geen auditieve input meer is naar hoger gelegen auditieve centra wat kan leiden tot een verandering in de balans tussen auditieve input en somatosensorische input ter hoogte van de hersenstam. Dit zou weer kunnen leiden tot een toename van de activiteit in de CN en IC als gevolg van GET. Gek genoeg leidde dit niet tot een toename, maar juist tot een afname in de activiteit in de daaropvolgende kern in het auditieve pad, de thalamus. Wellicht is er tussen de IC en thalamus ook een verandering in de balans tussen excitatie en inhibitie waarbij de eerste is afgenomen (geen geluid en dus minder excitatie) en de laatste intact (evenveel inhibitie) wat een afname van de activiteit in de thalamus kan verklaren. De afname van activiteit in de thalamus, samen met een toename in de corticale activiteit, lijkt op een verstoring van de 'thalamocorticale loop', die al eerder geassocieerd werd met tinnitus, zij het op basis van metingen aan de hand van magnetoencephalography (MEG)<sup>9</sup>.

Figuur 1. A. Schematische representatie van het auditieve systeem. Geluid komt binnen in het oor en wordt omgezet naar een elektrisch signaal. Dit signaal doorloopt de cochleaire nucleus (CN) om vervolgens over te steken naar de andere hemisfeer naar het superior olivary complex (SOC) en omhoog door de hersenstam naar de inferior colliculus in de middenhersenen. Vanaf hier gaat informatie via de medial geniculate body (MGB) van de thalamus naar de primaire auditieve cortex (PAC). B Activiteit ten gevolge van geluid. De activiteit is als roodwaarden weergegeven op doorsnedes van het brein. Te zien in het linker paneel zijn de twee IC kernen (het kruis laat de linker zien) en de PAC. Het middelste paneel laat weer de linker IC zien terwijl de doorsnede in het rechterpaneel ook de MGB kernen in de thalamus laat zien.





Figuur 2: Tonotopische maps in de auditieve cortex. De grijze stof is gevisualiseerd met daarover in kleur de representatie van de frequentie van geluid in de auditieve cortex. Lage frequenties worden gerepresenteerd door rood terwijl hoge frequenties blauw zijn<sup>10</sup>.

Kennelijk is in beide groepen een verstoring opgetreden in de balans tussen auditieve input en somatosensorische input wat weer kan leiden tot (de manipulatie van) tinnitus.

Er is nog een ander aspect van functionele activiteit dat samen lijkt te hangen met tinnitus. Het auditieve systeem is dusdanig georganiseerd dat lage frequenties op een andere locatie gerepresenteerd worden dan hoge frequenties. Deze tonotopische organisatie begint in het binnenoor, in de cochlea, en blijft behouden tot aan de primaire auditieve cortex. In de cortex is deze tonotopische organisatie te meten<sup>10</sup> (figuur 2) maar zelfs in kleine auditieve kernen zoals de IC is deze organisatie zichtbaar met behulp van fMRI<sup>11</sup>. Deze organisatie kan veranderen als gevolg van bijvoorbeeld een akoestisch trauma. Door proefdieren bloot te stellen aan een zeer luid geluid (met name hoge frequenties) voor langere tijd ontstaat een gehoortrauma wat gepaard gaat met een reorganisatie van de zgn. tonotopische map. Frequenties waarbij het gehoor verloren is gegaan worden overgenomen door de frequenties op de grens van het gehoorverlies<sup>12,13</sup>. Interessant is dat de spontane activiteit van neuronen in dit gereorganiseerde gebied toegenomen is maar niet in de 'gezonde' gebieden<sup>14</sup>. Met andere woorden, door een gebrek aan auditieve signalen naar

de auditieve cortex kan zowel de tonotopische map zich reorganiseren én ontstaat er verhoogde spontane activiteit; dit laatste kan weer leiden tot tinnitus. Betekend dit dan dat reorganisatie van tonotopische organisatie samenhangt met tinnitus? Dit is niet per se nodig voor het ontstaan van tinnitus; Als proefpersonen met tinnitus en een goed gehoor worden vergeleken met controles dan blijkt daaruit niet dat tinnitus samenhangt met een gereorganiseerde tonotopische map<sup>15</sup>. Maar zoals eerder opgemerkt zijn er misschien verschillende types tinnitus, waarbij er een onderscheid moet worden gemaakt tussen het ontstaan van tinnitus als gevolg van gehoorverlies en andere vormen van tinnitus waarbij er geen (klinisch) gehoorverlies is<sup>16</sup>. In een vervolgstudie gaan we kijken of tonotopische maps reorganiseren als gevolg van gehoorverlies en of dit kan leiden tot tinnitus.

Een andere manier om te kijken naar het brein is door te kijken welke gebieden met elkaar in verbinding staan. Tijdens fMRI meting wordt er elke paar seconden een beeld gemaakt van het brein waardoor de dynamiek van de activiteit in verschillende gebieden kan worden bestudeerd. In deze connectiviteitsanalyse wordt gekeken naar de tijdsinformatie en wordt bijvoorbeeld de correlatie tussen twee (of meer) gebieden berekend. Als

een bepaald gebied sterk correleert met een ander gebied (en dus tegelijkertijd actief is) is het aannemelijk dat deze gebieden (functioneel) verbonden zijn. In een tweetal studies, één studie waarbij proefpersonen met unilaterale tinnitus (maar zonder gehoorverlies) werden vergeleken met controles (Lanting, Langers, de Kleine & van Dijk, submitted) en een andere waarbij proefpersonen met tinnitus én gehoorverlies werden vergeleken met controles met een bijpassend gehoorverlies (Boyen, de Kleine, van Dijk & Langers, submitted) werd deze connectiviteit bestudeerd. In beide studies bleek dat tinnitus correspondeerde met verminderde connectiviteit tussen de auditieve kernen in de middenhersenen, de IC, en de auditieve cortex. Veranderingen als het gevolg (of misschien juist de oorzaak) van tinnitus zijn echter niet alleen beperkt tot de tot nu toe genoemde auditieve gebieden. Er zijn aanwijzingen dat niet-auditieve gebieden in het brein, zoals gebieden die te maken hebben met emoties en motivatie (o.a. het limbische systeem) ook een belangrijke rol spelen<sup>17</sup>. De aanname hier is dat activiteit in het limbische systeem samenhangt met de (negatieve) emotie van horen van het tinnitusgeluid in patiënten<sup>18</sup>. Volgens een recent model van tinnitus zijn juist deze laatste niet-auditieve gebieden van belang<sup>19</sup>. Deze gebieden hebben een sterke (inhibitoire) invloed op de thalamus wat ervoor zorgt dat het percept tinnitus juist minder sterk wordt. Dus ondanks dat een gehoorverlies tinnitus kan genereren is er nog een systeem dat ervoor kan zorgen dat tinnitus niet opvalt. Als er iets in deze limbische-auditieve interactie wijzigt kan het zo zijn dat tinnitus niet meer 'gecanceled' wordt en kan dus leiden tot chronische tinnitus. Het zou dus zo kunnen zijn dat dit sturende effect van het limbische systeem op de thalamus ook zorgt voor een gewijzigd connectiviteitspatroon tussen de IC en de cortex. Immers, auditieve signalen gaan van de IC via de thalamus naar de auditieve cortex (zie figuur 1).

### Anatomische verschillen tussen proefpersonen met tinnitus en controles

De tweede manier waarop MRI wordt ingezet in de studie naar tinnitus is door te kijken naar anatomische beelden van het brein. Met name T1-gewogen MR beelden geven een goed contrast tussen witte stof (gemyeliniseerd weefsel) en grijze stof. Op basis van deze beelden kan een segmentatie worden gemaakt van grijze stof, witte stof en cerebrospinale vloeistof (CSF). Door nu specifiek te kijken naar de concentratie of volume van de grijze stof en de deze waarden in patiënten te vergelijken met die in controles

krijgt men een beeld van de toe- of afname die mogelijk gerelateerd is aan tinnitus. Een belangrijke voorwaarde is dat proefpersonen goed gematched zijn. Zeker leeftijd heeft een grote invloed: er een gestage afname van de grijze stof met toenemende leeftijd<sup>20</sup> waarbij de afname per jaar ook nog eens groter is voor mannen dan voor vrouwen. Een opvallend resultaat is dat de volume grijze stof juist toegenomen is in de auditieve gebieden bij proefpersonen met een gehoorverlies<sup>21</sup>. Een mogelijke verklaring is dat er door gehoorverlies een substantieel verlies optreedt van het horen van geluiden en spraak en dat met name de associatieve auditieve gebieden, die o.a. het semantische geheugen vormen, meer worden ingezet om op basis van context de spraak te 'reconstrueren'. Deze toename in gebruik zou dan weer kunnen leiden tot een toename van het volume grijze stof, vergelijkbaar met een experiment dat bij taxichauffeurs in

London is uitgevoerd waarbij bleek dat gebieden in het brein die betrokken zijn bij het navigeren, zoals de hippocampus, groter zijn<sup>22</sup>. Althans, alleen bij de succesvolle taxichauffeurs was dit het geval; chauffeurs die de opleiding niet succesvol afronden lieten de toename weer niet zien. Een specifiek verschil dat gerelateerd was aan tinnitus was een toename in de grijze stof in de primaire auditieve cortex. Mogelijkerwijs leidt het horen van chronische tinnitus er dus toe dat de primaire auditieve cortex meer gebruikt wordt en dus groter wordt, net als de twee eerdere voorbeelden waarbij er bij meer gebruik, zoals bij gehoorverlies en bij het navigeren, gebieden groter worden.

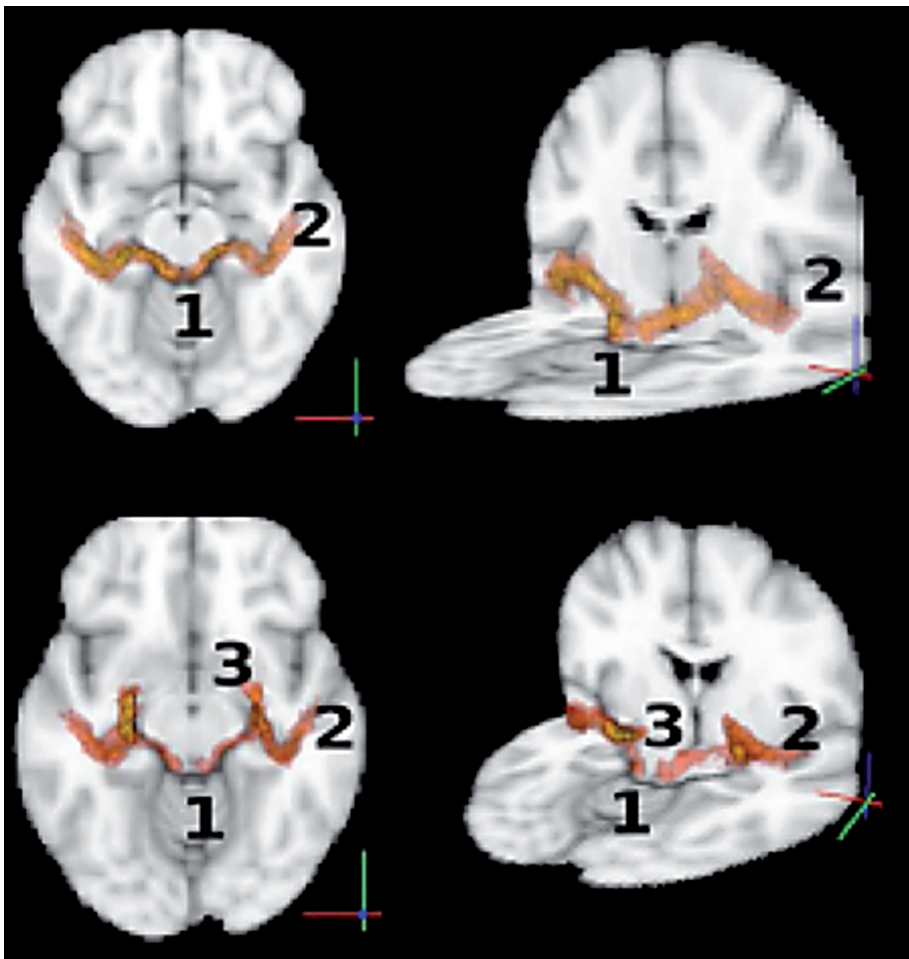
Tenslotte is er ook nog een methode beschikbaar waarbij gekeken kan worden naar de 'snelwegen van informatie' van de zintuigen naar het brein en andersom, van het brein naar onze ledematen. Essentieel is hoe goed deze banen witte stof,

gevormd door gemyeliniseerde axonen, informatie kunnen transporteren. Ziektebeelden zoals Multiple Sclerose en Alzheimer hangen samen met afwijkingen of ontstekingen van de witte stof. De techniek waarmee de integriteit van de witte stof in beeld kan worden gebracht is diffusion tensor imaging (DTI) die de diffusie van water meet. De diffusie van water, of eigenlijk protonen, in witte en grijze stof is niet uniform maar wordt beperkt door bijvoorbeeld grote moleculen of membranen. Witte stof is gemyeliniseerd wat niet alleen de geleiding van signalen versnelt maar zorgt ook voor een barrière voor protonen: protonen kunnen vrij makkelijk bewegen in de lengterichting van een vezel witte stof maar juist niet zo makkelijk door het membraan. Een gevolg hiervan is dat gezonde witte stof een hogere 'anisotropie' laat zien (een meer inhomogene verdeling van de diffusiviteit van water) dan bijvoorbeeld grijze stof of afwijkende witte stof. Deze anisotropie kan worden gemeten en door nu bijvoorbeeld een punt te nemen in het brein en volgens een bepaald algoritme steeds de kant op te gaan waarin protonen zich maximaal kunnen bewegen kan men banen witte stof volgen. Deze 'tractografie' kan dus inzicht geven hoe bepaalde gebieden anatomisch met elkaar in verbinding staan (in tegenstelling tot functioneel, waarbij er over het algemeen geen idee is hoe precies de verbinding van a naar b loopt), en kan dus een nieuw perspectief bieden. In een studie naar tinnitus is er gekeken naar het klassieke auditieve pad en specifiek naar de verbindingen tussen de IC en de auditieve cortex. Ondanks dat de medial geniculate body (MGB), de auditieve kern van de thalamus, niet a priori gedefinieerd was liep het pad hier wel doorheen. Interessanter was dat parallel aan dit pad de verbinding van de IC naar de amygdala liep, oftewel de verbinding van het subcorticale auditieve systeem met het limbische systeem, het niet-klassieke auditieve pad<sup>23</sup>, en dat dit voor de eerste keer in beeld werd gebracht<sup>24</sup>. Uit dezelfde studie bleek ook dat de sterkte van de paden en de gewogen fractionele anisotropie, een maat van de integriteit over het hele pad (in tegenstelling tot één enkele locatie), van de IC naar de amygdala en van de cortex naar de amygdala anders bleek in patiënten. Met andere woorden: tinnitus correspondeerde met veranderingen in de witte stof, mogelijkerwijs samenhangend met meer of juist minder gebruik van de corresponderende gebieden in de grijze stof (figuur 3).

## Conclusie

Samenvattend kan MRI op minstens twee manieren worden ingezet in de studie naar tinnitus: Allereerst geeft MRI inzicht in de anatomische

Figuur 3: Bovenste rij: het klassieke auditieve pad (1: IC; 2: Auditieve cortex) gevisualiseerd met behulp van diffusion tensor imaging (DTI). Onderste rij: Het niet-klassieke auditieve pad van de IC (1) naar de amygdala (3) en het pad van de auditieve cortex (2) naar de amygdala (3). Met name dit niet-klassieke auditieve pad laat verschillen zien tussen tinnituspatiënten en controles<sup>24</sup>.





variatie tussen proefpersonen met tinnitus en controles, zoals veranderingen in het volume grijze stof en veranderingen in de sterkte van de banen gevormd door de witte stof tussen auditieve en niet auditieve gebieden. Tevens kan fMRI verschillen aantonen in de functie van gebieden in het brein.

Door specifieke patiëntengroepen te bestuderen van patiënten die in staat zijn perceptuele aspecten van de tinnitus te manipuleren hebben

we verschillen laten zien in de activiteit van- en de (functionele) connectiviteit tussen auditieve gebieden en niet-auditieve gebieden zoals het limbische systeem. MRI is hierin instrumenteel aangezien het een uniek en non-invasief beeld biedt op het brein.

Met dank aan de vele patiënten die bijgedragen hebben aan het onderzoek en de collega's van de afdeling KNO van het UMCG.

## Referenties

1. Roberts, L. E. et al. Ringing ears: the neuroscience of tinnitus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 30, 14972–9 (2010).
2. Logothetis, N. K. & Wandell, B. A. Interpreting the BOLD signal. *Annual review of physiology* 66, 735–69 (2004).
3. Lanting, C. P., De Kleine, E., Bartels, H. & Van Dijk, P. Functional imaging of unilateral tinnitus using fMRI. *Acta oto-laryngologica* 128, 415–21 (2008).
4. Melcher, J. R., Sigalovsky, I. S., Guinan, J. J. & Levine, R. A. Lateralized tinnitus studied with functional magnetic resonance imaging: abnormal inferior colliculus activation. *Journal of neurophysiology* 83, 1058–72 (2000).
5. Gu, J. W., Halpin, C. F., Nam, E.-C., Levine, R. A. & Melcher, J. R. Tinnitus, diminished sound-level tolerance, and elevated auditory activity in humans with clinically normal hearing sensitivity. *Journal of neurophysiology* 104, 3361–70 (2010).
6. Lanting, C. P., De Kleine, E., Eppinga, R. N. & Van Dijk, P. Neural correlates of human somatosensory integration in tinnitus. *Hearing research* 267, 78–88 (2010).
7. Shore, S. E. Plasticity of somatosensory inputs to the cochlear nucleus--implications for tinnitus. *Hearing research* 281, 38–46 (2011).
8. Van Gendt, M. J., Boyen, K., De Kleine, E., Langers, D. R. M. & Van Dijk, P. The relation between perception and brain activity in gaze-evoked tinnitus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 32, 17528–39 (2012).
9. Llinás, R. R., Ribary, U., Jeanmonod, D., Kronberg, E. & Mitra, P. P. Thalamic cortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 96, 15222–7 (1999).
10. Langers, D. R. M. & Van Dijk, P. Mapping the tonotopic organization in human auditory cortex with minimally salient acoustic stimulation. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 22, 2024–38 (2012).
11. Baumann, S. et al. Orthogonal representation of sound dimensions in the primate midbrain. *Nature neuroscience* 14, 423–5 (2011).
12. Rajan, R., Irvine, D. R., Wise, L. Z. & Heil, P. Effect of unilateral partial cochlear lesions in adult cats on the representation of lesioned and unlesioned cochleas in primary auditory cortex. *The Journal of comparative neurology* 338, 17–49 (1993).
13. Rajan, R. & Irvine, D. R. Neuronal responses across cortical field A1 in plasticity induced by peripheral auditory organ damage. *Audiology & neuro-otology* 3, 123–44 (1998).
14. Seki, S. & Eggermont, J. J. Changes in spontaneous firing rate and neural synchrony in cat primary auditory cortex after localized tone-induced hearing loss. *Hearing research* 180, 28–38 (2003).
15. Langers, D. R. M., De Kleine, E. & Van Dijk, P. Tinnitus does not require macroscopic tonotopic map reorganization. *Frontiers in systems neuroscience* 6, 2 (2012).
16. Schaette, R. & McAlpine, D. Tinnitus with a normal audiogram: physiological evidence for hidden hearing loss and computational model. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 31, 13452–7 (2011).
17. Lanting, C. P., De Kleine, E. & Van Dijk, P. Neural activity underlying tinnitus generation: results from PET and fMRI. *Hearing research* 255, 1–13 (2009).
18. Jastreboff, P. J. Tinnitus retraining therapy. *Progress in brain research* 166, 415–23 (2007).
19. Rauschecker, J. P., Leaver, A. M. & Mühlau, M. Tuning out the noise: limbic-auditory interactions in tinnitus. *Neuron* 66, 819–26 (2010).
20. Good, C. D. et al. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage* 14, 21–36 (2001).
21. Boyen, K., Langers, D. R. M., De Kleine, E. & Van Dijk, P. Gray matter in the brain: differences associated with tinnitus and hearing loss. *Hearing research* 295, 67–78 (2013).
22. Maguire, E. A. et al. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97, 4398–403 (2000).
23. LeDoux, J. E. Brain mechanisms of emotion and emotional learning. *Current opinion in neurobiology* 2, 191–7 (1992).
24. Crippa, A., Lanting, C. P., Van Dijk, P. & Roerdink, J. B. T. M. A diffusion tensor imaging study on the auditory system and tinnitus. *The open neuroimaging journal* 4, 16–25 (2010).

## Correspondentie

Dr.ir. C.P.Lanting

Disciplinegroep Keel-, Neus-, en Oorheelkunde

Universitair Medisch Centrum Groningen

Postbus 30.001

9700 RB Groningen

E: c.p.lanting@umcg.nl