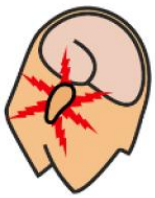
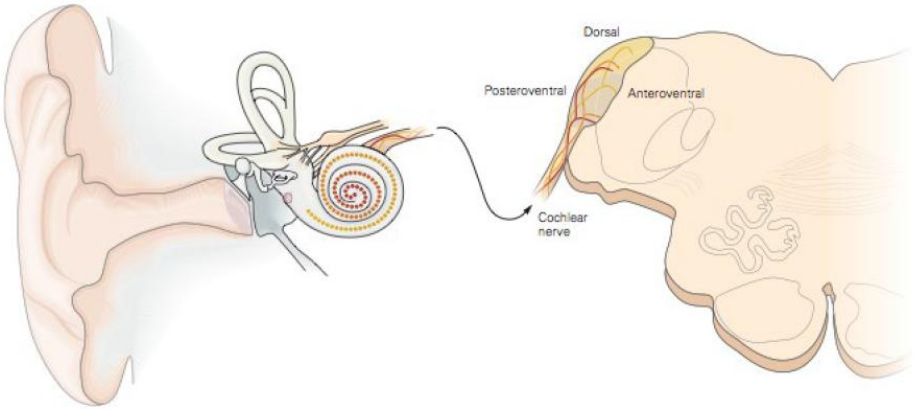


Novità sull'Acufene

Paola Perin, Università di Pavia



Cosa c'è di nuovo sull'acufene?

- Novità Cliniche
- Novità Teoriche
- Lab Perin

Novità cliniche

Cosa abbiamo di nuovo	Cosa manca ancora
• Neuromod (terapia innovativa)	• Categorizzazione degli acufeni (in corso) • Marcatori oggettivi del suono e del fastidio dell'acufene

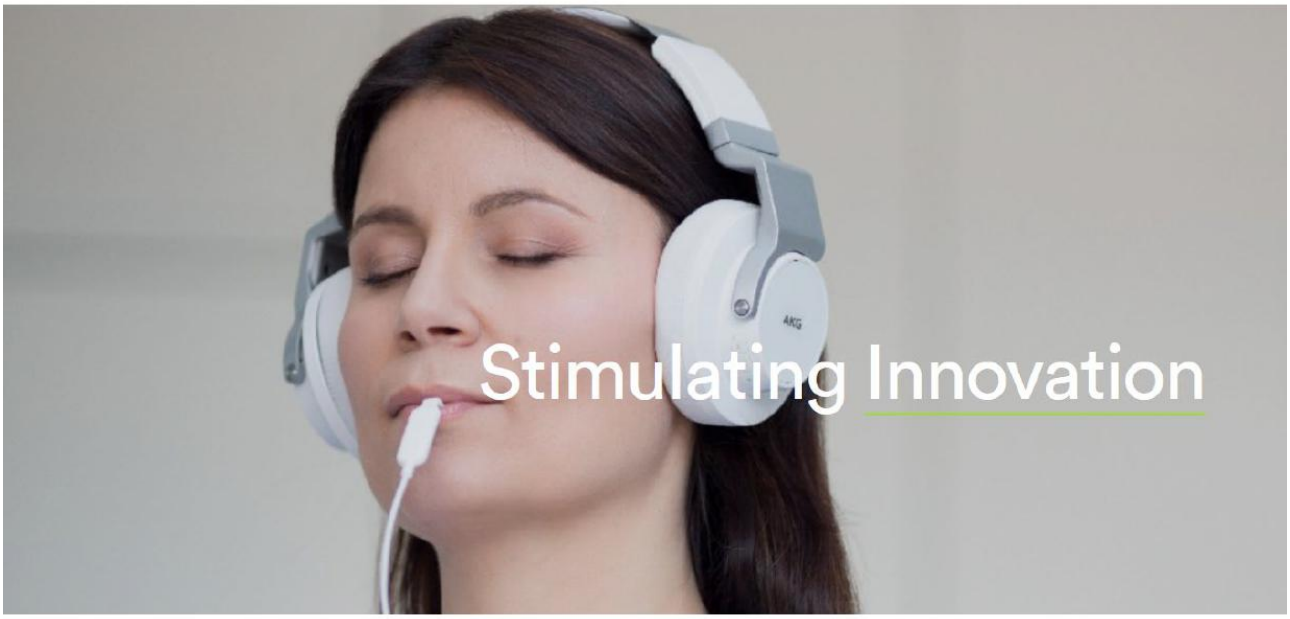
Experimental Device Could Offer Hope for Millions With Tinnitus

Rebecca Voelker, MSJ

Scientists studied a guinea pig model to uncover the neurological causes of tinnitus and develop a device that uses sound and electrical stimulation to alleviate somatic tinnitus in human patients.

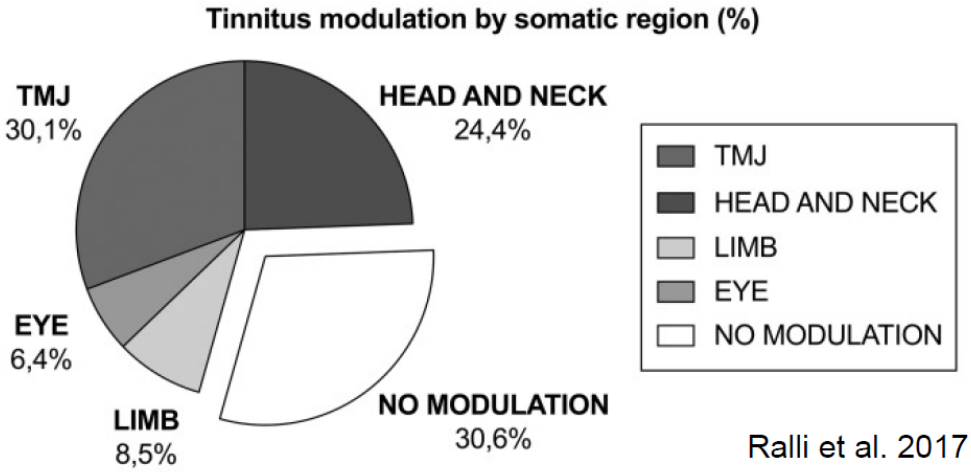
JAMA, 2018 Apr 3;319(13):1309-1310. doi: 10.1001/jama.2018.1047

NEUROMOD



Stimolazione bimodale non invasiva uditiva-trigeminale

Acufene e stimolazione somatica



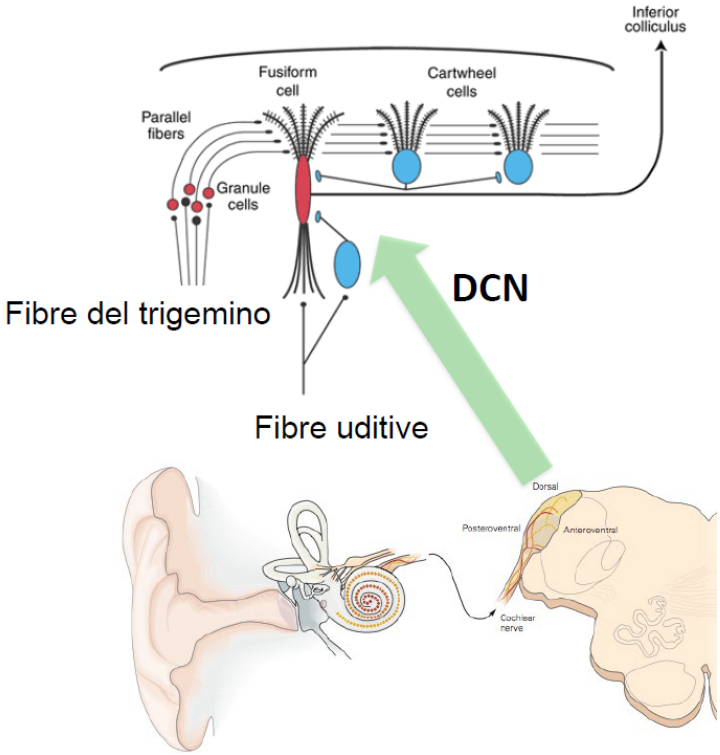
Ralli et al. 2017

In 2 pazienti su 3 l'acufene è modulato da stimolazione tattile (soprattutto di testa e collo)

Come funziona la stimolazione bimodale?

Azione sulle cellule fusiformi del nucleo cocleare dorsale

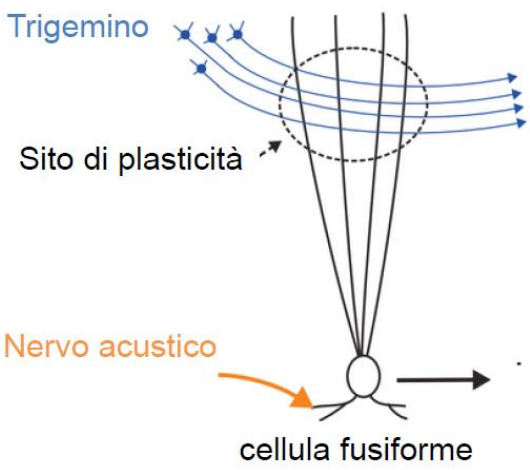
Gli stimoli del trigemino cancellano le risposte agli stimoli sonori

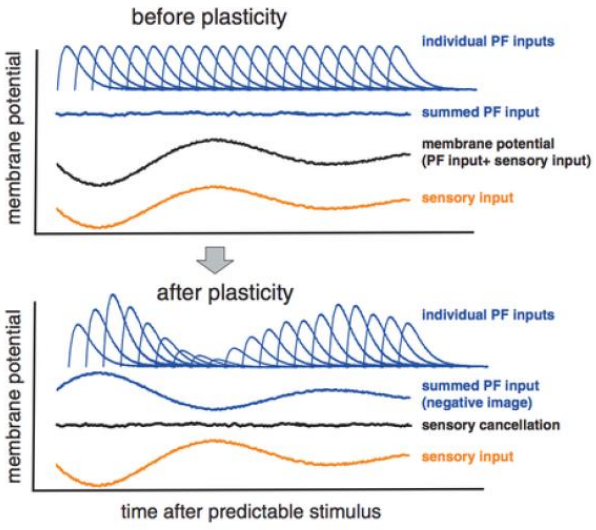


Come funziona la stimolazione bimodale?

Se lo stimolo somatico e sonoro arrivano insieme alla cellula fusiforme per un tempo prolungato, la cellula impara a cancellare il suono (plasticità)

Perché la stimolazione funzioni è necessario un periodo di tempo prolungato (settimane)





Quanto tempo ci vuole a scoprire una cura?

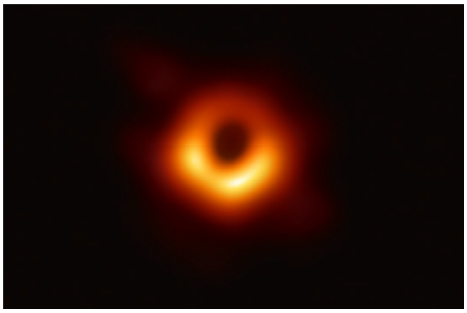
Dalla scoperta di un possibile meccanismo alla introduzione clinica di una cura passano **10-15 anni**

Eur J Neurosci. 2005 Jun;21(12):3334-48.

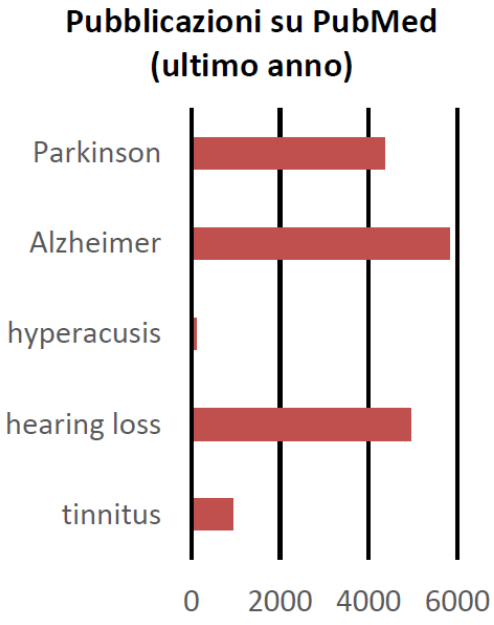
Multisensory integration in the dorsal cochlear nucleus: unit responses to acoustic and trigeminal ganglion stimulation.

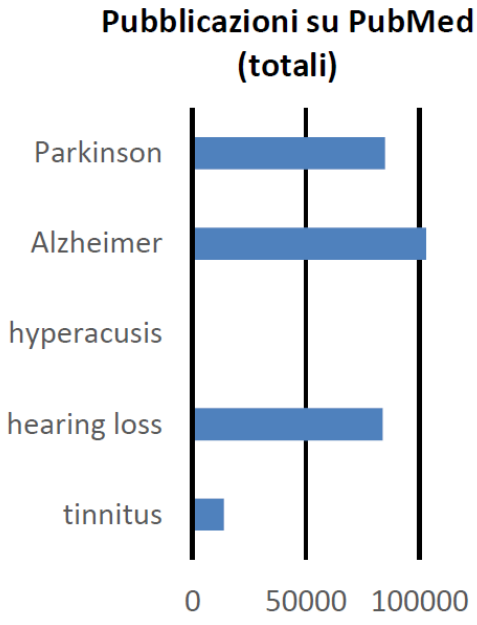
Shore SE[1].

La ricerca scientifica richiede l'**intuizione** dei singoli, ma anche il **lavoro** (tanto, tanto lavoro!!) di gruppi rigorosi e la **comunicazione** dei risultati



Quanta ricerca si fa sull'acufene?





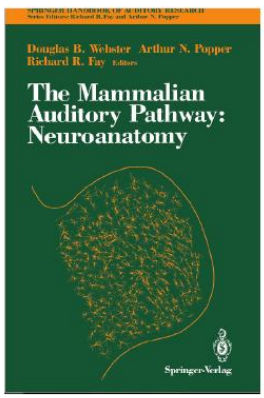
(dati aggiornati al 3-2-2019)

Novità teoriche

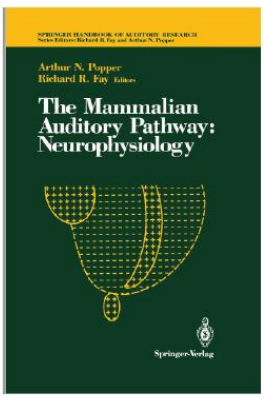
Cosa abbiamo di nuovo	Cosa serve nel futuro prossimo
• Cancellazione dei suoni nelle stazioni del sistema uditivo • Categorizzazione visualizzabile delle fibre uditive • Possibili circuiti dell'iperacusia • Interazioni neuroimmuni nel sistema uditivo	• Studi completi di genetica • Struttura dei nuclei pontini • Ruolo delle fibre dolorifiche dalla coclea • Ruolo dei nuclei del lemnisco laterale

Cosa sappiamo delle vie uditive?

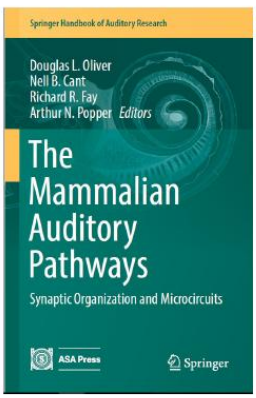
- Metà delle connessioni nel sistema uditivo sono state scoperte tra il 1992 e il 2017
- Molti punti sono ancora oscuri



1992



1992



2017

Perché viene l'acufene?

- Principale fattore predisponente: **danno uditivo** (anche occulto - *hidden hearing loss*)
- Altri fattori predisponenti noti: **stress**, **problemi vascolari**, **articolari** (cervicale, temporomandibolare), **dentali**, **metabolici** (es. diabete, iperlipidemia)
- In alcuni casi l'acufene è un sintomo in una sindrome più complessa (es. Meniére)
- In alcuni casi c'è una **causa individuabile ed eliminabile** (es. conflitto neurovascolare, neurinoma acustico, tappo di cerume), ma non sempre la rimozione della causa elimina il disturbo
- **In altri casi la causa non è eliminabile, e spesso anche non individuabile** (acufene idiopatico)
- In tutti i casi, **non c'è ancora consenso su un meccanismo causale** per l'insorgenza dell'acufene

Argomenti di ricerca sull'acufene

- Quali meccanismi generano l'acufene?
- Come si possono classificare gli acufeni?
- L'acufene è ereditario?
- L'acufene resta uguale nel tempo?

- **Come posso misurare l'acufene?**
- **Come posso eliminare l'acufene?**

Eterogeneità degli acufeni

L'eterogeneità intrinseca dell'acufene si riferisce a quattro fattori:

- Percezione (lateralità, altezza, tipo di suono, costanza nel tempo)
- Fattori di rischio, comorbidità (trauma da rumore, problemi mandibolari, iperacusia, depressione, insonnia…)
- Fastidio
- Responsività

Eterogeneità degli acufeni

Gli acufenizzati sono eterogenei ma **non sono stati evidenziati parametri** per classificarli in gruppi con diverse risposte a fattori di rischio o trattamenti

TABLE 2 | Characteristics of the four clusters identified by clustering with variable selection based on principal component analysis.

	Cluster 1 (n = 293)	Cluster 2 (n = 259)	Cluster 3 (n = 197)	Cluster 4 (n = 227)	p-Value
Influence of loud sound (%)					**<0.001**[a]
Tinnitus louder	37.5	54.4	0	68.7	
No effect	62.5	39.4	0	30.0	
Tinnitus less loud	0	6.2	100	1.3	
Influence of sleep deprivation (%)					**<0.001**[a]
Tinnitus louder	0	89.2	47.2	86.8	
No effect	100	10.8	49.7	11.5	
Tinnitus less loud	0	0.8	3.0	1.8	
Onset (%)					**<0.001**[a]
Acute	48.1	0	49.2	100	
Gradual	51.9	100	50.8	0	
Influence of nap afternoon (%)					**<0.001**[a]
Tinnitus louder	0	27.0	11.2	22.9	
No effect	100	56.8	84.3	52.4	
Tinnitus less loud	0	16.2	4.6	24.7	
Hospital anxiety and depression scale (mean)	4.6	5.6	5.5	6.0	**0.001**[b]
Difference in mean PTA ADS	13.1	10.8	7.9	11.9	**0.015**[b]
Frequency of tinnitus (%)					0.478[a]
0–2,000 Hz	23.2	23.2	21.8	25.1	
2,000–4,000 Hz	14.7	13.9	21.3	15.0	
4,000–6,000 Hz	18.8	20.5	20.3	15.0	
6,000–8,000 Hz	19.5	17.0	12.7	19.4	
>8,000 Hz	23.9	25.5	23.9	25.6	
Visual analog scale tinnitus annoyance (mean)	69.2	69.4	68.2	69.6	0.925[b]

[a]Pearson Chi-square test.
[b]One-way ANOVA.
ADS, both ears; PTA, pure tone audiometry.
Bold fonts represent a significant p-values ($p < 0.05$).

(Van den Berge et al. 2017)

Eterogeneità della sindrome di Menière

La sindrome di Menière è stata classificata dal **Ménière's Disease Consortium** come un insieme di almeno 5 forme diverse

Table 2. Clinical subgroups of patients with unilateral and bilateral Ménière's disease.

Unilateral Ménière's disease (MD)	
Type 1	Sporadic MD (if concurrent migraine, autoimmune disease, or familial MD is observed, patients are out of this subgroup)
Type 2	Delayed MD (hearing loss precedes vertigo attacks in months or years)
Type 3	Familial MD (at least two patients in the first or second degree)
Type 4	Sporadic MD with migraine (temporal relationship not required)
Type 5	Sporadic MD plus an autoimmune disease
Bilateral MD	
Type 1	Unilateral hearing loss becomes bilateral
Type 2	Sporadic, simultaneous hearing loss (usually symmetric)
Type 3	Familial MD (most families have bilateral hearing loss, but unilateral and bilateral cases may coexist in the same family)
Type 4	Sporadic MD with migraine
Type 5	Sporadic MD with an autoimmune disease

The temporal course of the hearing profile distinguishes unilateral or bilateral involvement[19–21].

(Lopez-Escamez et al. 2018)

Acufene ed iperacusia

Divergent characteristics of tinnitus and hyperacusis

Tinnitus	Hyperacusis
Often unilateral, or highly lateralized	Almost exclusively bilateral
Somatic modulation is common	Somatic modulation is rare
Often intermittent	Rarely intermittent
Percept can be formless or primitive	Percept is vivid and salient
Self-help can be very effective	Impact of self-help unknown, may be very limited

Baguley and Hoare 2018

I meccanismi dell'iperacusia sono almeno in parte diversi da quelli dell'acufene
L'iperacusia può presentarsi dopo un trauma cerebrale (concussioni negli atleti) senza acufeni ma con ipersensibilità ad altri stimoli sensoriali (es. fotofobia)

L’acufene è ereditario?

Alcuni fattori di rischio sono ereditari (es. sordità congenite)
E’ stata identificata una piccola componente genetica associata all’acufene per se

L’acufene bilaterale ha componente genetica maggiore (per fattori di rischio?)

Varianti nelle vie serotonergiche, stress ossidativo e del reticolo sembrano implicate nel favorire l’acufene

Gli studi effettuati finora sono ancora poco stringenti (servono migliaia di pazienti esaminati per avere risultati statisticamente attendibili).

Genetics of Tinnitus: An Emerging Area for Molecular Diagnosis and Drug Development

Jose A. Lopez-Escamez[1,2], Thanos Bibas[3,4], Rilana F. F. Cima[5], Paul Van de Heyning[6], Marlies Knipper[7], Birgit Mazurek[8], Agnieszka J. Szczepek[9] and Christopher R. Cederroth[10]**

L’acufene resta uguale nel tempo?

L’acufene ha mediamente un andamento circadiano

Effetti ormonali?
Ambiente sonoro?
Stress variabile?

Does Tinnitus Depend on Time-of-Day? An Ecological Momentary Assessment Study with the “TrackYourTinnitus” Application

Thomas Probst[1,2*], Rüdiger C. Pryss[2], Berthold Langguth[3], Josef P. Rauschecker[4,5], Johannes Schobel[2], Manfred Reichert[2], Myra Spiliopoulou[6], Winfried Schlee[3†] and Johannes Zimmermann[7†]

Alterazioni funzionali nell'acufene

Secondo le ipotesi correnti, per generare un acufene cronico devono verificarsi a cascata:

1. Danno periferico
2. Plasticità aberrante del tronco encefalico
3. Riduzione del "filtro attenzionale" corticale

Ciascuno di questi eventi interagisce con gli altri ma viene modulato in modo diverso.

Dove agire per trattare l'acufene?

1. Orecchio interno
2. Tronco encefalico
3. Corteccia

Se il danno periferico è dovuto a una **patologia cronica o ciclica** di 1) (es. Menière), agire a livello 2) e 3) non basta, perché un nuovo ciclo di risposta aberrante inizia da 1)

Se ho **distruzione totale degli organi uditivi**, è molto difficile ripristinare il funzionamento di 2), che quindi continua a mandare un segnale «sbagliato» a 3)

Dove agire per trattare l'acufene?

1. Orecchio interno
2. Tronco encefalico
3. Corteccia

Se il danno periferico è parziale (caso frequente) è possibile modulare 2) e 3) se si sa quali sono i meccanismi di plasticità aberrante che intervengono

Questa modulazione è alla base delle terapie di nuova concezione (es. Neuromod)

Stimolazioni bimodali

SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE | RESEARCH ARTICLE

TINNITUS

Auditory-somatosensory bimodal stimulation desynchronizes brain circuitry to reduce tinnitus in guinea pigs and humans

Kendra L. Marks,[1]* David T. Martel,[1,2]* Calvin Wu,[1]* Gregory J. Basura,[1] Larry E. Roberts,[3] Kara C. Schvartz-Leyzac,[1] Susan E. Shore[1,2,4]†

Copyright © 2018 The Authors, some rights reserved; exclusive licensee American Association for the Advancement of Science. No claim to original U.S. Government Works

OPEN

Pairing sound with vagus nerve stimulation modulates cortical synchrony and phase coherence in tinnitus: An exploratory retrospective study

Received: 19 June 2017
Accepted: 30 November 2017
Published online: 11 December 2017

Sven Vanneste[1], Jeffrey Martin[2], Robert L. Rennaker 2nd[3] & Michael P. Kilgard[3]