

Caroline Fosse, Ida Leirnes Børstein

NTNU
Norwegian University of
Science and Technology
Faculty of Medicine and Health Sciences
Department of Neuromedicine and Movement Sciences

Caroline Fosse
Ida Leirnes Børstein

Cochleær synaptopati - et skjult hørselstap

Cochlear synaptopathy - a hidden hearing loss

May 2020



Norwegian University of
Science and Technology

Cochleær synaptopati - et skjult
hørselstap

Cochlear synaptopathy - a hidden hearing
loss

Caroline Fosse

Ida Leirnes Børstein

Audiology

Submission date: May 2020

Supervisor: Marte Kristine Lindseth

Norwegian University of Science and Technology
Department of Neuromedicine and Movement Sciences

Cochleær synaptopati – et skjult hørselstap

(Cochlear synaptopathy – a hidden hearing loss)

Bacheloroppgave i audiologi

Norges teknisk- naturvitenskapelige universitet (NTNU)

Fakultet for medisin og helsevitenskap (MH)

Institutt for nevromedisin og bevegelsesvitenskap (INB)

Studieprogram for audiologi (AUD)

BAU2017

Kandidatnummer:

10006 & 10029

Sammendrag

Introduksjon: Dyreforskning har antydnet at cochleær synaptopati (CS), dvs. tapet av de synaptiske forbindelsene mellom de indre hårcellene og de auditive nervefibrene, kan oppstå som følge av aldring og/eller støyeksponering uten at hårcellene i cochlea påvirkes. CS kan gå utover den auditive funksjon ved at hjernen får et redusert antall signaler transmittert fra de indre hårcellene, uten at høretersklene påvirkes permanent. På denne måten blir CS en form for skjult hørselstap (Hidden Hearing Loss “HHL”), som man per i dag ikke vet hvordan man skal diagnostisere på mennesker.

Hensikt: Målet med studien var å bidra med materiale og betraktninger inn mot det fremtidige målet; å finne en klinisk metode for å diagnostisere cochleær synaptopati hos mennesker.

Metode: For å svare på vår problemstilling har vi benyttet litteraturstudie som metode, slik at vi kunne anvende eksisterende forskning til å identifisere en ny kunnskap på tvers av materialet. Vi har analysert og sammenlignet ti kvantitative forskningsartikler, som undersøker CS hos mennesker som en konsekvens av aldring og/eller støyeksponering.

Resultat: En rekke fysiologiske og psykoakustiske målinger ble analysert, for å undersøke om de kunne bidra til å indikere CS hos mennesker. Det var en stor variasjon mellom testresultatene, der majoriteten av testene ikke oppnådde signifikante resultater.

Konklusjon: Den manglende konsensusen rundt hvilke tester som kan benyttes for å diagnostisere CS indirekte på mennesker, gjør at det er en rekke metodiske faktorer som potensielt påvirker testresultatene, og som er viktige å ta i betraktning ved fremtidig forskning. Når det er nevnt tror vi, basert på resultatene i våre artikler, at måling av bølge I/V forhold, latenstiden ved auditiv hjernestammerespons (ABR) og undersøkelse av SP/AP-forholdet ved ECochG kan være mest effektive for indikasjon på CS, såfremt metodene utføres i henhold til de spesifikke kravene som ga resultater i artiklene vi analyserte. Det er likevel viktig å understreke at vårt grunnlag for å komme med konkrete tester er svært begrenset.

Abstract

Introduction: Animal studies have suggested that cochlear synaptopathy (CS), i.e. the loss of the synaptic connections between the inner hair cells and the auditory nerve fibres, might occur as a consequence of aging and/or noise exposure, without requiring a loss of hair cells. CS might affect the auditory function, as the amount of auditory signals transmitted to the brain from the inner hair cells decreases, without affecting the hearing threshold permanently. As the hearing deficit caused by CS can't be measured using pure tone audiometry, it falls under the umbrella term "hidden hearing loss" (HHL), which describes various forms of hearing losses that lack a diagnostic method that are valid for humans.

Objective: The objective of this study was to contribute with material and considerations towards the future goal of obtaining a clinical method for diagnosing cochlear synaptopathy.

Design: In order to fulfill our objective, we chose a literature review as our method, as this would aid us in gathering and analyzing existing material on the topic in order to gain new insight. We examined ten quantitative studies which all deployed various tests in order to identify CS caused by age or noise in a sample human population.

Result: Several physiological and behavioral measures were analyzed, in an attempt to assess their effectiveness towards identifying CS in human subjects. There was a considerable variation between the observed test results, where most of the measures did not achieve results of significance.

Conclusion: The lack of consensus on whether CS is detectable in humans, underlines the importance of the various methodological factors in this research. Variations in the test results, might stem from a lack of rigorous criteria with regards to execution of test methods and selection criteria for the participants. Based on the comparison of the results derived from our selection of articles, however, it seems that the tests for auditory brainstem response (ABR) wave I/V ratio, wave V latency and the examination of the SP/AP ratio by ECoChG might seem to be most effective test methods to indicate CS going forward, given that the tests are executed in a specific manner that seemed to yield results in our literature study. However, it is important to emphasize that our research material was limited, thus our conclusion should be considered with that in mind.

INNHALDSFORTEGNELSE

1. Introduksjon	1
1.1. Tidligere forskning konsistent med CS	2
1.1.1. Støyindusert CS	2
1.1.2. Aldersrelatert CS	3
1.1.3. Lav-SR-hypotese	3
1.2. Behovet for videre forskning på mennesker	4
1.2.1. Diagnostisering	5
1.3. Cochleær Nevropati	5
2. Problemstilling	7
3. Metode	7
3.1. Metodevalg	7
3.2. Spesifisering av datamaterialet	8
3.3. Systematisk søkestrategi	8
3.4. Analyse & kvalitetssikring	9
3.5. Etske betraktninger	10
4. Resultat	11
4.1. Oversikt over resultat	11
4.2. Auditiv hjernestammerespons	13
4.2.1. Latenstid	13
4.2.2. Amplitude og bølgehelning	14
4.3. Elektrocochleografi	15
4.4. Taleaudiometri	15
4.5. Psykoakustiske målinger	16
4.6. Frekvens-følge-respons	16
4.7. Andre tester	17
5. Diskusjon	18
5.1. Vurdering av testresultatene	18
5.1.1. Auditiv hjernestammerespons	18
5.1.2. Elektrocochleografi	20
5.1.3. Taleaudiometri & psykoakustiske tester	20
5.1.4. Frequency Following Response	22

5.1.5. Stapediusrefleksmålinger	22
5.1.6. Oppsummering av testresultatene	22
5.2. Andre faktorer	23
5.3. Veien videre	25
5.4. Metodekritikk	25
6. Konklusjon	26
7. Referanser	27
Vedlegg	34
Vedlegg II	34
Vedlegg II:	44

FIGURLISTE

Figur 1	6
Figur 2	6

TABELLISTE

Tabell 1. Oversikt over forkortelser benyttet i studien	6
Tabell 2. Oversikt over resultat i våre hovedartikler	12

Tabell 1. Oversikt over forkortelser benyttet i studien

Forkortelse	Fullt navn (evt. norsk navn)
HHL	Hidden Hearing Loss (Skjult hørselstap)
CS	Cochlear Synaptopathy (Cochleær synaptopati)
SGN	Spiral Ganglion Neurons (Spiralganglion-nevroner)
ANF	Auditory Nerve Fibre (Auditiv nervefibre)
AS	Auditory Synaptopathy (Auditiv synaptopati)
OAE	Otoacoustic Emissions (Otoakustiske emisjoner)
ABR	Auditory Brainstem Response (Auditiv hjernestammeresponser)
SR	Spontaneous Rate (Spontanrate)
CN	Cochlear Neuropathy (Cochleær nevropati)
ANSD	Auditory Neuropathy Spectrum Disorder
AN	Auditory Neuropathy (Auditiv nevropati)
SPiN	Speech in Noise (Tale i støy)
FFR	Frequency Following Response (Frekvensfølge-respons)
ECochG	Electrocochleography (Elektrocochleografi)
SP	Summation Potential
AP	Action Potential
WIB	Words In Bubble
NU-6	Northwestern University Auditory Test Number 6
MEMR	Middle Ear Muscle Reflex (Mellomøremuskel-refleks)
ACC	Acoustic Change Complex
SRT	Stapediusrefleksterskel
WBT	Wideband tympanometri
AMD	Amplitude Modulation Detection (Amplitude-modulasjonsdeteksjon)
FDL	Frequency Difference Limens
TMD	Temporal Modulation Detection (Temporal modulasjonsdeteksjon)
SMD	Spectral Modulation Detection (Spektral modulasjonsdeteksjon)
IPD	Interaural Phase Discrimination (Interaural fasediskriminering)
ITD	Interaural Time Difference (Interaural tidsforskjell)
DTT	Digit Triplet Test (Tretallsprøve)
CRM	Co-ordinate response measure
IDL	Intensity Difference Limens
CON	Musical Consonance
LOC	Localization task

1. INTRODUKSJON

Hørselstap er en av de vanligste kroniske lidelsene blant verdens befolkning (Kobel, Le Prell, Liu, Hawks, & Bao, 2017, s. 148). Hørselsnedsettelse blir klinisk karakterisert ved måling av høreterskler (det laveste nivået man klarer å høre i minst 50% av tilfellene) ved rentoneaudiometri, som er mest sensitiv for skade på de ytre hårcellene (Gelfand, 2016, s. 108; Kahrman, Wan, Cassinotti & Corfas., 2020, s. 1; Plack et al., 2016, s. 1). Denne målingen har vært den standardiserte utredningsmetoden, fordi man har antatt at de ytre hårcellene er mest sårbare for skade, og at høretersklene derfor vil kunne være en god og tidlig indikator på en svekket hørselsfunksjon (Gelfand, 2016, s. 137; Kahrman et al., 2020, s. 1; Plack et al., 2016, s. 1). Annen forskning har derimot antydnet at andre deler i det indre øret muligens kan være mer sensitiv for skade enn antatt, og som potensielt kan svekkes før hårcellene påvirkes (Kobel et al., 2017, s. 149; Sergeyenko, Liberman & Kujawa, 2013, s. 13693). Hørselssvekkelse som oppstår uten å medføre forhøyede høreterskler kalles for skjulte hørselstap (Hidden Hearing Loss “HHL”), fordi det ikke oppdages på rentoneaudiogrammet (Kahrman et al., 2020, s. 2). Det finnes en rekke mulige årsaker til HHL, hvor cochleær synaptopati (Cochlear Synaptopathy “CS”) er den best dokumenterte mekanismen (Kikidis et al., 2020, s. 37; Kahrman et al., 2020, s. 5). Det er viktig å merke seg at det fortsatt er omdiskutert om HHL (og herunder HHL som følge av CS) i det hele tatt forekommer hos mennesker (Kahrman et al., 2020, s. 10).

CS skyldes tapet av de cochleære synapsene, som er koblingene mellom de indre hårcellene og hørselsnerven (Kahrman et al., 2020, s. 5; Plack, 2018, s. 271, 302, 307). Forskning antyder at disse synapsene kan påvirke hørselsfunksjonen i en tidligere fase enn man har beregnet, da CS kan oppstå før hårcellene og dermed høretersklene affiseres (Kobel et al., 2017, s. 149; Mepani et al., 2020, s. 25; Sergeyenko et al., 2013, s. 13686, 13693). Disse synapsene har som oppgave å videreformidle auditiv informasjon fra hårcellene til nevronene i spiralganglionen (Spiral Ganglion Neuron “SGN”), som er cellekroppene til de auditive nervefibrene (Auditory Nerve Fiber “ANF”) (Liberman & Kujawa, 2017, s. 140, 144). Dersom denne koblingen er brutt, forårsaket av skade eller feil i synapsene, vil ikke hjernen kunne motta den auditive informasjonen fra de påvirkede nervefibrene (Kahrman et al., 2020, s. 7; Liberman & Kujawa, 2017, s. 144).

CS må ikke forveksles med det mer generelle begrepet auditiv synaptopati (Auditory Synaptopathy “AS”), som også dekker inn synapsetap som forekommer andre steder i det auditive systemet (se figur 1) (Moser & Starr, 2016, s. 136). I dag antar man at CS hovedsakelig forårsakes som følge av støyeksponering og/eller aldring, på bakgrunn av funn antydning i eksperimenter på dyr og post-mortem undersøkelse av temporale bein (Lobrinas, Spankovich & Le Prell, 2017, s. 159-160; Liberman & Kujawa, 2017, s. 143; Sergeyenko et al., 2013, 13693). Det er viktig å påpeke at CS også kan forekomme kombinert med nedsatte høreterskler, altså at både hårcellene og synapsene er affisert (Liberman & Kujawa, 2017, s. 139), men vi kommer i denne oppgaven til å fokusere på CS som en del av HHL.

1.1. TIDLIGERE FORSKNING KONSISTENT MED CS

Hittil har forskning på CS hos mennesker vært begrenset, da metodene som brukes for å diagnostisere fenomenet generelt sett har vært invasive av natur, og dermed hatt en begrenset nytteverdi. Mye av forskningen har dermed foregått på dyr, noe som har gitt indikasjoner på hvordan forekomsten trolig forringer hørselsfunksjonen hos mennesker. En slik hypotese om hvordan CS eventuelt vil utarte seg på mennesker, har blitt undersøkt ved forsøk på både støyindusert og aldersrelatert CS.

1.1.1. Støyindusert CS

Det var Kujawa og Liberman (2009, s. 14077-14078) som først oppdaget forbindelsen mellom HHL og de cochleære synapsene, da de studerte effekten av støyeksponering på mus. På tross av at målingen av otoakustiske emisjoner (Otoacoustic Emissions “OAE”) indikerte normal hårcellefunksjon to uker etter støyeksponeringen, fant de reduserte bølgeamplituder ved måling av auditiv hjernestammerespons (Auditory Brainstem Response “ABR”) (Kujawa & Liberman, 2009, s. 14081-14082). ABR-amplitudene reflekterte en lavere nevralt aktivitet hos de støyutsatte musene, spesielt ved økende stimuleringsnivå, som ved obduksjon bekreftet korrelasjonen mellom den reduserte ABR-amplituden og nedgangen i antall synapser (Kujawa & Liberman, 2009, s. 14082). Disse funnene har ført til en økt interesse innenfor feltet, hvor bevis på støyindusert CS har blitt oppdaget hos gnagere i flere studier (Lin, Furman, Kujawa & Liberman, 2011, s. 611; Lobrinas et al., 2017, s. 159-160). CS forårsaket av støyeksponering er ikke godt dokumentert på mennesker, da få studier har indikert en sammenheng mellom de to parametrene (Hickox, Larsen, Heinz, Shinobu & Whitton, 2017, s. 165). Det er uvisst hvilken støymengde som er nødvendig for å skape støyindusert CS hos

mennesker (uten forhøyede høreterskler), og det kan være at mennesker tåler mer støy enn enkelte dyr (Dobie & Humes, 2017, s. 75, 77; Prendergast et al., 2017b, s. 74-75). Forskning på dyr har også indikert at CS kan forekomme som en ettervirkning av aldring.

1.1.2. Aldersrelatert CS

Aldersrelatert CS har blitt antydnet av blant annet Sergeyenko et al. (2013, s. 13687, 13689), som fant en tydelig redusert ABR-bølge I og Summation Potential (SP) (se avsnitt 4.3.), som var korrelert med økende alder hos mus (Sergeyenko et al., 2013, s. 13689). Disse resultatene indikerte at normal aldring resulterer i en gradvis nedgang i antall cochleære synapser (Sergeyenko et al., s. 2013, 13693). Denne indikasjonen har også blitt antydnet ved post-mortem undersøkelse av de pre- og postsynaptiske elementer på temporale menneskelige bein (Liberman & Kujawa, 2017, s. 143). Ved denne undersøkelsen fant de en økende grad av synapsetap korrelert med økende alder, til tross for at det ikke var noe signifikant tap av hårceller, eller annen åpenbar ørepatologi (Liberman & Kujawa, 2017, s. 143). Begge funnene fra disse forsøkene kan eventuelt implisere at CS er aldersrelatert og utvikler seg gjennom livet. Både de aldersrelaterte og støyinduserte funnene har bidratt til å danne hypotesen som mange av forskerne enes om at er beskrivende for hørselstapet forårsaket av CS. Denne hypotesen kalles for den “lave-SR-hypotesen”, men nøyaktig hvordan CS vil utarte seg in vivo (dvs. i det levende) menneske, er ubestemt (Øye, 2020).

1.1.3. Lav-SR-hypotese

Det har tidligere blitt antatt at man først vil oppdage en reduksjon i hørselsfunksjonen ved høreterskel-nivå, men forskning har antydnet at CS først svekkes ved lydprosessering av supraterskel lyd (dvs. lydnivåer høyere enn høreterskel) (Bharadwaj, Verhulst, Shaheen, Liberman & Shinn-Cunningham, 2014, s. 5; Gelfand, 2016, s. 22; Kujawa & Liberman, 2009, s. 14082). Forskningen på dyr har dannet grunnlaget for dannelsen av den “lave-SR-hypotesen”, som omhandler hypotesen om at det er en spesifikk gruppe med auditive nervefibre som rammes ved CS.

De indre hårcellene er koblet sammen med 10-30 auditive nervefibre via de cochleære synapsene, og er sammen viktige for lyd-dekoding i ulike akustiske miljøer (Bharadwaj et al., 2014, s. 2; Gelfand, 2016, s. 50; Møller, 2013, s. 17; Stamatakis, Francis, Lehar, May & Ryung, 2006, s. 104). Disse auditive nervefibrene er delt inn i tre hovedgrupper ut i fra

hvilke egenskaper de har (Bharadwaj et al., 2014, s. 2; Wu, Young & Glowatzki, 2016, s. 10584). De er fordelt på følgende områder; hvor ofte de fyres uten tilstedeværende lydstimulering (Spontaneous Rate "SR"), samt hvilken terskel og dynamisk bredde de har, som avgjør hvilken rekkevidde (dvs. fra det laveste til høyeste lydnivået) fibre vil respondere på lyd (Bharadwaj et al., 2014, s. 2-3; Wu et al., 2016, s. 10584, 10595). Uavhengig av om CS er støyindusert eller aldersbetinget, antyder forskning at det er synapsene som er koblet sammen med fibergruppen med lav-SR som fortrinnsvis rammes ved lidelsen, kalt den "lave-SR-hypotesen" (Furman, Kujawa & Liberman, 2013, s. 584; Grose, Buss, Hall III, 2017, s. 2; Kikidis et al., 2020, s. 36-37; Liberman, 1978, s. 446; Mehraei et al., 2016, s. 3756; Plack, 2018, s. 98; Prendergast et al., 2019, s. 12; Prendergast et al., 2017b, s. 76; Sergeyenko et al., 2013, s. 3688-13692).

Disse lave-SR-fibre, som har høy terskel og bred dynamisk rekkevidde, er viktige for supraterskel lydprosessering og tolkning i vanskelige lyttesituasjoner, i motsetning til de høye-SR-fibre med lav terskel og smal dynamisk rekkevidde, som er viktige for lydtransmittering på høreterskel-nivå (Costalupes, Young & Gibson, 1984, s. 1343; Kikidis et al., 2020, s. 36-37; Mehraei et al., 2016, s. 3756; Plack, 2018, s. 98; Prendergast et al., 2019, s. 12; Prendergast et al., 2017b, s. 76). Man antar derfor at konsekvensene av det reduserte antallet lave-SR-fibre som mottar og videregir signaler fører til en redusert presisjon av lydkoding på supraterskel-nivå (Bharadwaj et al., 2014, s. 5; Gelfand, 2016, s. 223). Majoriteten av studiene som omhandler CS har utført sin forskning basert på denne lave-SR-hypotesen, da man ikke har hatt mulighet til å skape det samme litteraturgrunnlaget på CS hos mennesker som man har på dyr. Det er derfor et behov for å identifisere non-invasive målinger som kan undersøke CS hos mennesker, hvor den lave-SR-hypotesen har hatt en fundamental veiledende funksjon.

1.2. BEHOVET FOR VIDERE FORSKNING PÅ MENNESKER

Til tross for at det foreløpig ikke eksisterer pålitelige, non-invasive diagnostiske målinger for CS på mennesker, har det blitt regnet som sannsynlig at CS medfører utfordringer med å høre i lyttesituasjoner hvor det er de lave-SR-fibre som hovedsakelig overfører signalene (Mehraei et al., 2016, s. 3756). Likevel er det utfordrende å kartlegge nøyaktig hvilke perseptuelle vansker som skapes hos mennesker, på grunn av det manglende bevisgrunnlaget (Furman et al., 2013, s. 577). En rekke forskere har forsøkt å finne indikative pålitelige tester som kan tyde på CS, men en manglende konsensus samt variasjon og usikkerhet i

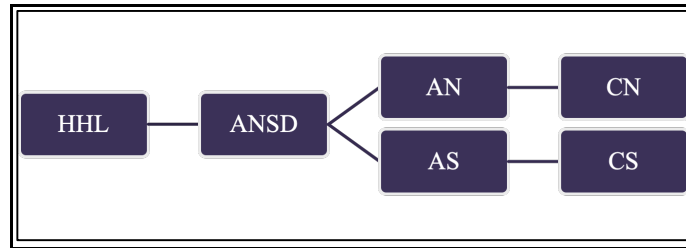
testresultatene, tilsier et behov for videre forskning på fagfeltet. Det indre øret kan ikke biopses, og det er derfor et markant behov for bedre tester for å kunne diagnostisere CS in vivo hos mennesker (Lieberman, 2017, s. 8).

1.2.1. Diagnostisering

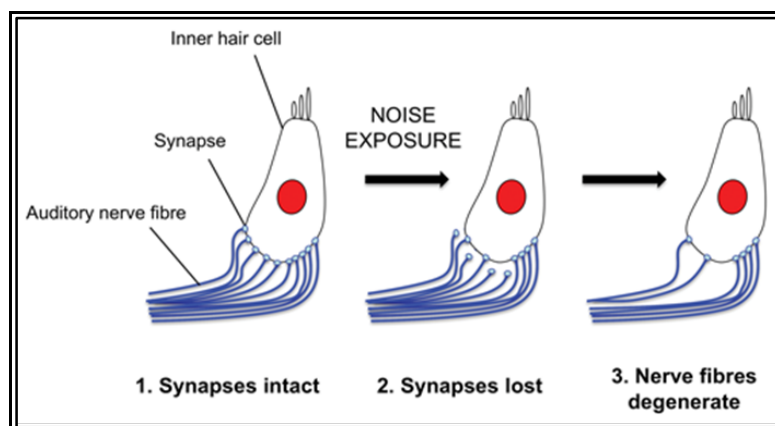
Ettersom CS kan være tilstede uten at rentoneaudiogrammet påvirkes (Kobel et al., 2017, s. 149; Mepani et al., 2020, s. 25), vil dagens audiologiske utredning være utilstrekkelig for utredning av CS. Det er vanskelig å vite hvilke tester som muligens kan benyttes for å diagnostisere CS på mennesker, og det er derfor et behov for en bred utprøving av tester for å forsøke å finne fremtidige målinger. Basert på resultater fra dyreforsøk, fremstår ABR-målinger som en av de mest effektive testene, da testresultatene antakeligvis har reflektert graden av CS på dyr (Furman et al., 2013, s. 577, 584; Kujawa & Liberman, 2009, s. 14081-14082; Sergeyenko et al., 2013 s. 13688-13692). Det er viktig å understreke at det aktuelle forskningstemaet fortsatt er relativt nytt og at forskningen på CS hos mennesker enda er i startfasen (Hickox et al., 2017, s. 7). CS er en komplisert lidelse som man enda ikke vet hvordan man skal påvise hos mennesker, eller hvorvidt man kan påvise forekomsten i det hele tatt (Hickox et al., 2017, s. 7). En av komplikasjonene med forskningen rundt diagnostisering av CS på mennesker, er at man må basere seg på tester som kan implisere CS, nettopp fordi vi per i dag ikke har en test fungerende for direkte påvisning (Guest, Munro, Prendergast & Plack, 2019, s. 34). Derfor er det nødvendig å finne en sammenheng mellom hver test og en annen faktor man antar er en prediktor for CS; som i dette tilfellet er støyeksponering og aldring (Lieberman & Kujawa, 2017, s. 143; Prendergast et al., 2017b, s. 75). På sikt kan CS også føre til en degenerering av de auditive nervefibrene, som leder til en tilstand kalt cochleær nevropati (Cochlear Neuropathy "CN") (Kujawa & Liberman, 2009, s. 14083).

1.3. COCHLEÆR NEVROPATI

Både CS & CN ligger under det vide begrepet Auditory Neuropathy Spectrum Disorder (ANSO) (se figur 1), som er det generelle begrepet for nervesykdom innenfor hørselsfunksjonen (Gelfand, 2016, s. 167; Shearer & Hansen, 2019, s. 430). Begge begrepene CS og CN faller også innunder begrepet primær nevralt degenerering, da de kan forekomme uten tap av hårceller (Kujawa & Liberman, 2015, s. 191).



Figur 1. Oversikt over CS og CN som en del av HHL.



Figur 2. En illustrasjon av synapsetapet mellom de indre hårcellene i cochlea og de auditive nervefibrene som en konsekvens av støyeksponering. Gjengitt fra "Hidden hearing loss in humans" av C. Plack, 2018, Ent and audiology news, 27(1). Copyright 2018 Ent & Audiology news. Gjengitt med tillatelse (se vedlegg 2).

Det er også viktig å påpeke at CS og CN forløper i en bestemt rekkefølge. Når CS har oppstått, vil de påvirkede auditive nervefibrene ikke lenger være koblet til den indre hårcellen (demonstrert i figur 2), og lyden vil derfor ikke bli sendt videre opp til hjernen (Stamatakis et al., 2006, s. 104). De auditive nervefibrene vil fortsatt være tilstede, og "leve" en god stund etter synapsetapet, men de vil likevel ikke motta noen signaler fra den indre hårcellen siden overgangen er brutt (Kujawa & Liberman, 2009, s. 14082). Etter hvert vil nervefibrene begynne å degenerere, men dette kan forekomme opp til flere år senere (Jensen, Lysaght, Liberman, Qvortrup & Stankovic, 2015, s. 13; Kujawa & Liberman, 2009, s. 14082; Kujawa & Liberman, 2015, s. 197; Mehraei et al., 2016, s. 3762). Det er dette fenomenet, hvor de auditive nervefibrene degenereres (figur 2), som kalles for cochleær nevropati (CN) (Shaheen, Valero & Liberman, 2015, s. 727).

2. PROBLEMSTILLING

CS er som nevnt omdiskutert, da den har vist seg å være vanskelig å diagnostisere hos mennesker. For å vite hvordan man kan hjelpe mennesker som lider av CS, eller om CS i det hele tatt utarter seg noe særlig i den menneskelige befolkningen, er man avhengig av et eller flere gode verktøy for diagnostisering. Målet vårt med denne studien er å foreta en sammenligning av non-invasive målinger fra eksisterende forskning, for å bidra med materiale og betraktninger mot det fremtidige målet; å finne en klinisk metode å diagnostisere cochleær synaptopati hos mennesker. På denne måten, håper vi å få kartlagt hvilke tester som allerede har vært brukt i dette arbeidet og hvorvidt noen tester egner seg bedre enn andre i det videre arbeidet mot presis diagnostisering av CS hos mennesker. Vi har valgt å se på CS som følge av både støyeksponering og aldring, hos individer med normale rentoneaudiogrammer. Dette har vi valgt fordi man antar at CS hovedsakelig oppstår som følge av disse faktorene og har de samme konsekvensene for den rammede uavhengig av årsak. Grunnen til at vi har valgt å se på individer med normale høreterskler, er at vi ønsker å undersøke CS som en del av HHL, og anser denne avgrensningen som nødvendig for å begrense omfanget på vår oppgave.

Manglende konsensus i fagmiljøet om hvilke tester som muligens kan utrede CS, gjorde at vi tok for oss et bredt antall tester i vår analyse, for å på den måten skaffe oss en god innsikt i hvilke tester som potensielt kan indikere CS. Problemstillingen vi har valgt i vår studie er: *“Hvilke non-invasive målinger kan potensielt fungere for å indikere cochleær synaptopati hos mennesker, og hvilke betraktninger er viktige å ta hensyn til på veien videre mot å finne et klinisk diagnostisere verktøy?”*. For å besvare problemstillingen har vi foretrukket å utføre en litteraturstudie.

3. METODE

3.1. METODEVALG

I vår bacheloroppgave har vi valgt å utføre en litteraturstudie som går ut på å analysere eksisterende forskning, da vi mener metoden egner seg best til å finne svar på vår problemstilling (Aveyard, 2014, s. 14). Med en jevnt voksende mengde informasjon på temaet, er det også av stadig større verdi å få sammenstilt eksisterende informasjon (Aveyard, 2014, s. 11). På denne måten kan man utnytte synergier mellom eksisterende materiale, hvor

en kartlegging og sammenligning av tidligere forskningsartikler gir oss muligheten til å identifisere ny kunnskap på tvers av materialet (Jacobsen, 2010, s. 53-54). Ved en kvantitativ metode får man data i form av målbare enheter (Dalland, 2017, s. 52), hvorav metoden eksempelvis kunne anvendes for å undersøke nytteverdien av en test. I motsetning vil en kvalitativ metode egne seg best når man vil undersøke meninger og erfaringer som ikke er mulig å tallfeste (Dalland, 2017, s. 52). Vi mener at kombinasjonen av begrenset kunnskap og den relativt korte tidsperioden ville ført til vansker med å utføre både en kvantitativ og kvalitativ studie på en tilfredsstillende måte.

3.2. SPESIFISERING AV DATAMATERIALET

For å sikre at vi valgte hovedstudier som var relevante for vår oppgave, fastsatte vi noen inkluderings- og ekskluderingskriterier for aktuelt materiale (Aveyard, 2014, s. 12). Det første inkluderingskriteriet vi satte var naturligvis at artiklene måtte kunne bidra til å besvare vår problemstilling. Vi fastslo også at hovedartiklene måtte være fagfelleverderte, for å sikre at vi inkluderte gode og kvalitetssikrede studier. I tillegg til dette satt vi et kriterium om at studiene måtte være kvantitative og utføre målinger på mennesker. Vi valgte å ekskludere hovedartikler dersom de var eldre enn fra 2016 på bakgrunn av den raske progresjonen på forskningsfeltet. Vi valgte også å ekskludere artikler som ikke tydeliggjorde at de skrev om CS, på bakgrunn av de varierende begrepene som blir benyttet rundt fenomenet. I tillegg til våre ti hovedartikler, har vi valgt annen tillegglitteratur. Av denne litteraturen har vi ikke fulgt de samme kriteriene, men har inkludert studier som vi anså som nyttige såfremt innholdet samsvarte med den moderne og kvalitetssikrede litteraturen.

3.3. SYSTEMATISK SØKESTRATEGI

Etter at vi hadde definert inkluderings- og ekskluderingskriterier utførte vi et litteratursøk (26.01.20) i databasene; PubMed, ScienceDirect, Taylor & Francis online samt Oria. Søkene ble filtrert med “nyere enn 2016”, “human”, “article”, “research article” og “fagfelleverderte artikler” i de databasene dette var mulig. I de tre førstnevnte databasene brukte vi søkeordene “cochlear synaptopathy” AND test OR “cochlear synaptopathy” AND measurement. Disse søkene avdekket relativt få studier, og vi valgte derfor å ikke avgrense søket ytterligere ved å benytte flere spesifikke søkeord. I Oria kom det derimot opp et stort antall artikler, og da søket ikke kunne filtreres til kun menneskelig forskning, inkluderte vi “human” som søkeord. I Oria ble altså søket vårt utført med søkeordene; “cochlear synaptopathy” AND test AND

human OR “cochlear synaptopathy” AND measurement AND human, for å begrense søket ytterligere. Ved å bruke den boolske operatøren AND får man avgrenset søket, da det kun kommer frem litteratur som omhandler begge søkeordene, mens den boolske operatøren OR gir flere treff (Søk og Skriv, 2019). Da vi hadde funnet relevante artikler fra databasene, benyttet vi referanselistene i disse studiene for å finne ytterligere litteratur. For å sikre at studiene vi fant var tilfredsstillende for vår oppgave, utførte vi en analyse og kvalitetssikring av artiklene.

3.4. ANALYSE & KVALITETSSIKRING

For å undersøke om studiene ville egne seg i vår oppgave, utførte vi en analyse av de artiklene vi mente var mest relevante. Som nevnt tidligere valgte vi å kun benytte fagfelleverderte artikler i oppgaven, noe som vil si at artiklene er vurdert og godkjent av eksperter på fagområdet (Dalland, 2017, s. 154), og dermed kvalitetssikret ved publisering. Dette øker artikkelens pålitelighet, men vi har allikevel gjennomgått studienes troverdighet (reliabilitet), og sikret at de er relevante for vår oppgave. For å vurdere artiklene leste vi gjennom sammendragene deres og drøftet artikkelens styrker, svakheter, begrensninger samt relevans. Etter at vi fant artikler vi mente kunne passe vår studie, utførte vi en kvalitetssikring av artiklene, som er nødvendig for å sikre relevans og pålitelighet (Aveyard, 2014, s. 105). For å kvalitetssikre artiklene diskuterte vi Woolliams, Williams, Butcher & Pye (2009, s. 6) sine seks spørsmål som omhandler kvalitetssikring. Disse spørsmålene går ut på å finne ut (1) hva artikkel faktisk forteller oss, (2) hvem den har blitt skrevet av, (3) hvorfor den har blitt skrevet, (4) hvordan de kom frem til aktuell konklusjon, (5) når den ble skrevet og (6) hvor materialet kommer fra og om det er til å stole på (Woolliams et al., 2009, s. 6). Disse seks spørsmålene hjalp oss å fokusere og drøfte det som er essensielt for å kvalitetssikre en artikkel. I tillegg til disse spørsmålene benyttet vi Helsebiblioteket sine sjekklistene for kvalitetssikring (Helsebiblioteket, 2016).

I følge Dalland (2017, s. 55) er reliabilitet et annet ord for om arbeidet og metoden er til å stole på. Forfatterens utdanning og profesjonelle bakgrunn er viktig for å sikre at forfatterens studier og resultater er troverdige (Dalland, 2017, s. 153,160). Alle forfatterne samarbeider eller er ansatt ved anerkjente universiteter, ved avdelinger og fakulteter enten for audiologi eller et beslektet fagområde. Dermed mener vi at deres utdanning og arbeidssted tilsier at forfatterne har den faglige tyngden vi forventer. I tillegg har flere av forfatterne skrevet forskningsartikler om dette temaet tidligere, noe vi mener spiller inn som en positiv faktor på

troverdigheten, da de har opparbeidet seg tidligere erfaringer. Som en del av kvalitetssikring av artiklene, har vi inkludert et kort sammendrag av hver studie i denne oppgaven (se vedlegg 1). Etter at vi hadde analysert og kvalitetssikret studiene satt vi igjen med ti artikler som vi mente var mest relevante for vår oppgave. Selv om enkelte studier utforsket andre aspekter ved CS enn problemstillingen vår går ut på, mener vi at alle artiklene er nyttige for å kunne svare på vår problemstilling.

3.5. ETISKE BETRAKTNINGER

I følge forskningsetikkloven (2017, §1) skal forskning skje i henhold til godkjente normer, uavhengig av om det er en privat eller offentlig studie. Det er viktig at forfatterne følger de etiske retningslinjene for forskning, og dermed sikrer høy kvalitet, ærlighet, åpenhet og redelighet. Siden vi nå utfører en litteraturstudie blir det vår oppgave å vurdere om hovedartiklene har gjennomført studiene på en etisk riktig måte. Et etisk prinsipp innen forskning er at forskeren er nødt til å synliggjøre sin troverdighet for å tydeliggjøre at forskningen er til å stole på (Regjeringen, 2018). Dette er også viktig med tanke på at andre studier skal forstå og kunne gjenta metodikken i videre forskning, noe som tilsier at prosessen må dokumenteres nøyaktig (Dalland, 2017, s. 55, 58). Om enkelte studier ikke viser til en tydelig prosess bør man være kritisk til resultatene som fremkommer (Aveyard, 2014, s. 4). Det er også krav om at forskere følger lover og regler samt sikrer eventuelle deltakeres frivillige, informerte samtykke (De Nasjonale Forskningsetiske komiteene/Etikkom, 2016), noe alle våre hovedartikler, bortsett fra artikkel II, dokumenterer. Vi mener alle våre hovedartikler har en godkjent transparent prosess og er nøye på å rapportere om for eksempel ekskluderinger av deltakere som kan ha noe å si for resultatet (eks: Prendergast et al., 2017a, s. 71). Det er viktig for oss å påpeke at noen av våre hovedartikler ikke nevner noen etiske betraktninger, men vi har likevel valgt å inkludere de på bakgrunn av deres relevans for vår oppgave samt den snevre mengden litteratur som eksisterer på forskningsområdet.

Det er også viktig for oss at dyrevelferden ble ivaretatt ved dyreforsøk, og at forfatterne dokumenterer at dyrene har blitt behandlet bra. Bare en av våre hovedartikler (artikkel VI) hadde dyr med som en del av forskningsprosjektet sitt (Mehraei et al., 2016, s. 3758). Forfatterne viser til at dyreforsøkene ble utført på samme måte som ved et tidligere prosjekt, og at de ble godkjent av Institutional Animal Care and Use Committee of the Massachusetts Eye and Ear Infirmary (Mehraei et al., referert i Hickox & Liberman, 2014, s. 553). Flere av artiklene våre ble finansiert av ulike forskningskomiteer. Så lenge det ikke ble lagt noen

retningslinjer fra de som finansierte forskningsprosjektet, og forfatterne har vært ærlige og skrevet om at de ble finansiert, ser vi ikke noen utfordringer ved det aspektet i noen av våre artikler.

4. RESULTAT

For å forsøke å finne en test som eventuelt kan benyttes for å utrede CS, ble det brukt både fysiologiske og psykoakustiske målinger i våre hovedartikler. Da man ikke har en måling som kan teste CS direkte, blir det benyttet støyeksponering og/eller alder som prediktorer for lidelsen (Liberman & Kujawa, 2017, s. 143; Prendergast et al., 2017b, s. 75). Man kan deretter benytte tester som måler eventuelle effekter av CS, og sette disse testresultatene i sammenheng med prediktorene hos respondentene, for å utlede resultater som kan tyde på CS (eks støy: Prendergast et al., 2017b, s. 75; eks alder: Johannesen, Buzo & Lopez-Poveda, 2019, 36). Videre i oppgaven kommer vi til å referere til respondentene som er antatt å falle inn under en av disse prediktorene (høy støyeksponeringshistorie eller aldring) som “risikogruppen” eller “risikodeltakerne”. Alle studiene hadde et krav til at respondentene måtte ha “normale” høreterskler ved rentoneaudiometrien, som forfatterne definerte mellom ≤ 15 & ≤ 35 dB ved 250-8000 Hz, da målet var å undersøke CS hos respondenter med så normal hårcellefunksjon som mulig. For å ytterligere teste den cochleære funksjonen og/eller kontrollere for potensielle høyfrekvente hørselstap ble OAE og høyfrekvent (>8 kHz) rentoneaudiometri opp til 16 kHz utført, som kan indikere tidlige tegn på støyskade (Liberman, Epstein, Cleveland, Wang & Maison, 2016, s. 9; Prendergast et al., 2017a, s. 78). For å teste de lave-SR-fibrene, utførte artiklene målinger på lydnivåer som var beregnet å falle inn under de lave-SR-fibrenes område, altså supratraskel-lydnivåer.

4.1. OVERSIKT OVER RESULTAT

For en kortfattet oversikt over artiklene vi har tatt for oss i denne studien se tabell 1. For et mer omfattende sammendrag av hver artikkel, se vedlegg 1.

Tabell 2 – Oversikt over resultat i våre hovedartikler

Nr.	Forfattere (år)	Metodevalg	Hensikt	Resultat
I	Grose et al. (2017)	Kvantitativ 75 deltakere	Undersøke CS hos mennesker med en høy musikalsk støyeksponeeringshistorie.	De fant et unormalt forhold av bølge I/V ved ABR målingen, på tross av normal cochleær funksjon. Ingen av de andre målingene viste noen unormale funn som kunne indikere CS.
II	Guest et al. (2018)	Kvantitativ 44 deltakere	Teste om det er en sammenheng mellom respondenter med nedsatt SPiN og normale høreterskler, sammen med ABR, EFR og støyeksponeering ila. livet.	Nedsatte SPiN-resultater var hverken assosiert med ABR, FFR eller livstids-støyeksponeering. Dette resultatet motsier derfor teorien om at SPiN-svekkelse er utbredt hos mennesker med CS.
III	Johannesen et al. (2019)	Kvantitativ 75 deltakere	Studien undersøker om støyindusert og aldersrelatert CS forekommer hos mennesker, og om CS påvirker supraterskel taleforståelse.	De fant resultater som er konsistente med aldersrelatert men ikke støyindusert CS; bølgehelning ved ABR var redusert med økende alder. De fant ingen data som tyder på at CS påvirker taleforståelsen på et supraterskelt nivå.
IV	Kikidis et al. (2020)	Kvantitativ 44 deltakere.	Identifisere tilstedeværelsen av potensiell CS (ved måling av ABR) hos deltakere med en kraftig støyeksponeeringshistorie.	De fant reduserte amplituder ved måling av bølge I og V samt et unormalt forhold mellom bølge I/V. I tillegg hadde risikodeltakerne nedsatt taleoppfattelse. Disse resultatene var konsistent med CS, og kan potensielt indikere at lidelsen er mer utbredt blant musikere.
V	Liberman et al (2016)	Kvantitativ 34 deltakere	Undersøker om støyindusert “skjult hørselstap” er utbredt blant normalthørende unge voksne.	Resultatene viser at de støyutsatte deltakerne hadde redusert taleoppfattelse i vanskelige lytteforhold og et økt SP/AP forhold (ECochG). Resultatene er konsistente med CS, og kan tyde på at testene sammen potensielt kan fungere for diagnostisering av støyindusert CS.
VI	Mehraei et al. (2016)	Kvantitativ 23 deltakere	Avgjøre om støyindusert CS påvirker hvordan ABR-bølge V latenstid forskyves ved økende bakgrunnsstøy hos mus, og om den er relatert til individuelle forskjeller i supraterskel, temporal lydkoding hos mennesker.	Resultatet indikerer at CS reduserer bølge V latenstid i støy ved økende stimuli. De fant ut at effektene av støy på ABR-bølge V latenstid forutsier den perseptuelle temporale sensitiviteten, og at målingen muligens kan benyttes for å indikere CS hos mennesker.
VII	Mepani et al. (2020)	Kvantitativ 165 deltakere	Vurdere nytten av MEMR-målinger for CS, i sammenheng med resultatene fra ECochG og taleaudiometri.	Ingen av målingene kunne benyttes til å indikere CS ved enkelttilfeller, men kan potensielt ha en nytteverdi for å spore nevralt degenerering hos individuelle subjekter over tid, når resultatene blir sett på i sammenheng med hverandre.
VIII	Prendergast et al. (2019)	Kvantitativ 156 deltakere	Evaluere hvilke effekter alder og støyeksponeering utgjør på CS, ved bruk av elektrofysiologiske og psykoakustiske målinger.	Ingen av testene indikerte støyindusert eller aldersrelatert CS. Påvirkningsfaktorene til alder og støy forblir usikre, da de er svært vanskelige å skille fra hverandre.
IX	Prendergast et al. (2017a)	Kvantitativ 126 deltakere	Finne ut om støyindusert CS er prevalent hos unge voksne mennesker med normale høreterskler.	Det ble ikke funnet noen sammenheng mellom støyeksponeering og testene. Resultatene antyder at støyindusert CS ikke er et signifikant problem blant unge normalthørende, eller at ABR- og FFR-målinger er for lite sensitive for lidelsen.
X	Prendergast et al. (2017b)	Kvantitativ 138 deltakere	Fastslå om prestasjon på en rekke psykoakustiske målinger varierer som en funksjon av støyeksponeering i løpet av livet hos unge individer med normale høreterskler.	Resultatene gir ingen bevis på at støyeksponeering er relatert til signifikant redusert persepsjon hos unge med normale rentoneaudiogrammer.

4.2. AUDITIV HJERNESTAMMERESPONS

Majoriteten av de utvalgte artiklene målte auditiv hjernestammerespons som en del av sitt eksperiment, da denne metoden har gitt potensielle gode resultater ved forsøk på å indikere CS i tidligere eksperimenter på dyr (Kujawa & Liberman, 2009, s. 14082; Sergeyenko et al., 2013, s. 13689). Den elektrofysiologiske målingen ABR tester responsen (som gjenspeiles i syv bølgetopper) fra hørselsnerven og hjernestammen som følge av lydstimulering (Gelfand, 2016, s. 308-309). Bølge I har vanligvis blitt benyttet for observasjon ved dyreforsøk, hvor responsen hovedsakelig genereres fra hørselsnerven (Gelfand, 2016, s. 305-306). Ved å undersøke endringer i denne responsbølgen kan man dermed potensielt si noe om graden av CS, da det vil føre til en redusert lydoverføring til hørselsnerven. Hos mennesker er det vanligvis bølge V som er mest fremtredende og enklest å observere (Gelfand, 2016, s. 308), men denne bølgen måler responsen i mellomhjernen, og ikke responsen i nærheten av de cochleære synapsene (Sergeyenko et al., 2013, s. 13693). Bølge V latenstid er fortsatt nyttig å undersøke, da den vil implisere endringer i karakteristikene til bølge I (Mehraei et al., 2016, s. 3756, 3760-3761). ABR-resultatene påvirkes i stor grad av individuelle faktorer som for eksempel modenhet, alder og kjønn, som derfor bør tas hensyn til ved eventuelle sammenligninger av målinger (Gelfand, 2016, s. 309; Prendergast et al., 2017a, s. 69). For å analysere responsbølgene og undersøke om de indikerer et avvikende responsbilde, er det vanlig å se på amplituden på bølgene, som forteller oss noe om styrken på responsen (Kikidis et al., 2020, s. 37). Latenstiden på bølgene, altså tiden det tar fra stimuliet er gitt til responsen oppstår, er et annet aspekt ved målingen som er vanlig å undersøke (Gelfand, 2016, s. 308).

4.2.1. Latenstid

Forskning på dyr har antydnet en korrelasjon mellom endring i latenstiden av ABR bølge I og CS (Kujawa & Liberman, 2009, s. 14077-14078; Sergeyenko et al., 2013, s.13687, 13689). Målingen har dermed blitt foreslått som en potensiell indikativ måling for CS hos mennesker, på bakgrunn av teorien om at latenstiden målt ved et supraterskel lydnivå reflekterer aktiviteten i de lave-SR-fibrene (Bourien et al., 2014, s. 1029-1030; Mehraei et al., 2016, s. 3756; Rhode og Smith, 1985, s. 161). Hypotesen i artikkel VI var at det selektive tapet av de lave-SR fibrene burde føre til en forsinket latenstid av ABR-bølgene ved økende støynivåer (Mehraei et al., 2016, s. 3756). Bakgrunnen for hypotesen var at støynivåene antakelig vil medføre en aktivering av de lave-SR fibrene, og at responsen vil forsinket på grunn av at enkelte nervefibre er “stumme” (Mehraei et al., 2016, s. 3762). Hos individene med mistenkt

CS ble det påvist en markant endring i den relative latenstiden (som Mehraei et al., kalte for “Latency Shift”) ved økende stimulinivå – som samsvarte med deres hypotese (Mehraei et al., 2016, s. 3759-3760). I motsetning til artikkel VI, fant hverken artikkel IV eller IX noen resultater som potensielt kunne indikere CS når de undersøkte latenstiden av ABR-bølgene (Kikidis et al., 2020, s. 40; Prendergast et al., 2017a, s. 75). Flertallet av artiklene utforsket også amplituden på responsbølgene, da amplituden har vist seg å avvike fra normalresultatet ved tilstedeværende CS hos dyr.

4.2.2. Amplitude og bølgehelning

Basert på funnene fra dyreforsøkene var hypotesen ved måling av amplituden til ABR bølge I, at den ville være redusert dersom CS var tilstedeværende (Grose et al., 2017, s. 5). Reduserte amplituder gjenspeiler en svakere nevralt aktivitet (Kujawa & Liberman, 2009, s. 14082), som skyldes at færre lydssignaler blir transmittert til hjernen (Kohrman et al., 2020, s. 7; Liberman & Kujawa, 2017, s. 144). På tross av at målingen fungerer bra ved utredning av CS hos dyr, fant hverken artikkel I, II, VI, VIII eller IX noen signifikant korrelasjon med potensiell CS hos mennesker. Kun artikkel IV fant en signifikant reduksjon av amplitudene, som ble observert både ved bølge I og V. Dette ble funnet ved å sammenligne resultatet fra ulike stimuleringsrater, hvor den signifikante reduksjon inntraff spesielt når stimuleringsraten økte fra 11/s til 33/s (Kikidis et al., 2020, s. 39). Beregninger av forholdet mellom amplituden på bølge I og bølge V blir ofte utført for å eliminere de individuelle faktorene mellom respondentene, som ikke er relevante for CS (Schaette & McAlpine, 2011, s. 13456). Siden det er forventet at ABR amplituden blir redusert ved tilstedeværelse av CS, er hypotesen ved målingen at forholdet mellom bølge I/V reduseres signifikant i risikogruppen sett i forhold til kontrollgruppen (Grose et al., 2017, s. 5; Kikidis et al., 2020, s. 41). Dette forholdet ble undersøkt av artikkel I, II, IV og IX; hvor både artikkel I og IV fant en mulig sammenheng til CS. Resultatene av målingen i artikkel I indikerte at forholdet mellom bølge I og V var signifikant mindre hos risikogruppen (Grose et al., 2017, s. 10), noe Kikidis et al (2020, s. 39) også oppdaget når de utførte målingen ved ulike stimuleringsrater.

Artikkel III undersøkte om bølgehelningen ved bølge I kunne ha en sammenheng med CS, hvor hypotesen er at den skal være redusert på samme måte som bølge I-amplituden (Johannesen et al., 2019, s. 40). Grunnen til at de valgte å bruke bølgehelningen, var at den teoretisk sett skal være mindre avhengig av faktorer som påvirker amplituden til bølge I, som f.eks. hodestørrelse, kjønn, elektrodekontakt eller audiometriske terskler (Johannesen et al.,

2019, s. 40). De observerte at bølgehelningen ble redusert i takt med økende alder, som er konsistent med konsekvensene av aldersrelatert CS (Johannesen et al., 2019, s. 45).

4.3. ELEKTROCOCHLEOGRAFI

Elektrocochleografi (Electrocochleography “ECochG”) er en metode som går ut på å måle de elektriske potensialene som er avledet fra de cochleære hårcellene og hørselsnerven (Gelfand, 2016, s. 304). Elektrocochleogrammet inkluderer to hovedkomponenter i grafen: Summation Potential (SP), som utgjør respons-toppene hovedsakelig generert av hårcellene, og Action Potential (AP) som er toppene hovedsakelig generert fra hørselsnerven (Gelfand, 2016, s. 305, 306; Møller, 2013, s. 70; Liberman et al., 2016, s. 1, 6). Grunnen til at forholdet mellom disse to responsene er interessant, skyldes at responsene genereres henholdsvis pre- og postsynaptisk i lydprosesseringen hos respondenten (Liberman et al., 2016, s. 1, 6). Ved å sammenligne forholdet mellom disse to faktorene (SP/AP), vil man kunne utrede om det finnes et avvik i lydprosesseringen, mellom responsen fra de indre hårcellene og hørselsnerven (Liberman et al., 2016, s. 1, 6). En endring i dette forholdet vil muligens indikere en potensiell malfunksjon i mellomledet, som eventuelt er i synapsen. Det forventede resultatet ved målingen dersom et individ har CS, vil derfor være normal SP men en redusert AP, noe som har blitt antydnet i dyreforsøk ved både aldersbetinget og støyindusert CS (Liberman et al., 2016, s. 6; Sergeyenko et al., 2013 s. 13960). Artikkel V var den eneste som utførte målingen, som observerte en signifikant sammenheng mellom støyeksoneringshistorien og et økt SP/AP-forhold, hvor respondentene med høyest støyeksonering hadde et forhold som gjennomsnittlig nesten var dobbelt så høyt som hos de andre respondentene (Liberman et al., 2016, s. 6).

4.4. TALEAUDIOMETRI

Majoriteten av artiklene utførte taleaudiometriske tester både i stille og støyende omgivelser, for å undersøke lytteegenskapene til respondentene i realistiske lyttesituasjoner (Prendergast et al., 2017b, s. 75). Hypotesen var at risikodeltakerne i artiklene ville ha en redusert taleoppfattelse når testene ble utført på supratraskelnivåer (Grose et al., 2017, s. 8), spesielt ved utførelse med kompliserende faktorer (som bakgrunnsstøy, komprimering eller etterklangstid) som aktiverer de lave-SR-fibrene (Liberman et al., 2016, s. 11). Artikkel IV og V observerte signifikante reduserte prestasjoner, henholdsvis ved taletestene Words In Bubble (WIB) & Northwestern University Auditory Test Number 6 (NU-6) hos risikodeltakerne, som

var konsistent med hypotesen (Kikidis et al., 2020, s. 41; Liberman et al., 2016, s. 7-8). I motsetning fant hverken artikkel I, III, VII eller X noen signifikant forskjell mellom respondentene ved noen taletester etter korreksjoner, som var konsistent med CS (Grose et al., 2017, s. 14; Johannesen et al., 2019, s. 44; Mepani et al., 2020, s. 30; Prendergast et al., 2017b, s. 80-81).

4.5. PSYKOAKUSTISKE MÅLINGER

I og med at man antar at konsekvensene av CS viser seg ved prosessering av lydsignaler på supratraskel-lydnivåer og fører til dårlig taleforståelse og lydkoding (Liberman & Kujawa, 2017, s. 144; Stamataki et al., 2006, s. 104), antar man at målinger som gjenspeiler disse symptomene vil kunne gi en god indikasjon på CS (Guest et al., 2018, s. 143, 144; Prendergast et al., 2017b, s. 75). Temporal kodingspresisjon er avgjørende for nøyaktig auditiv oppfatning (Prendergast et al., 2017b, s. 85; Stamataki et al., 2006, s. 104), og siden CS trolig forstyrrer dette, er hypotesen ved de psykoakustiske testene at prestasjonen blir redusert ved tilstedeværelse av CS. Psykoakustiske målinger ble utført i artikkel I, VIII & X, for å undersøke om de kunne finne en sammenheng mellom målingene og prediktorene for CS. Ingen av de psykoakustiske målingene, som forøvrig ble undersøkt av kun en eller svært få studier, oppnådde noen signifikante testresultater som potensielt kunne bidra til å vise noen sammenheng med CS (Grose et al., 2017, s. 13; Prendergast et al., 2019, s. 12; Prendergast et al., 2017b, s. 83).

4.6. FREKVENS-FØLGE-RESPONS

Frequency Following Response (FFR), også kalt Envelope Following Response (EFR), er en objektiv, non-invasiv måling som benyttes for å teste pålitelighet og presisjonen av hjernens lydkoding (Bharadwaj & Shinn-Cunningham, 2014, s. 1878) FFR reflekterer en synkron nevralt aktivitet fremkalt av lydstimulering, og gjenspeiler kognitive individuelle ferdigheter, som for eksempel er relatert til evnen å differensiere mellom lyder (Coffey et al., 2019, s. 2; Kraus, Anderson & White-Schwoch, 2017, s. 2-3). Hypotesen ved FFR var at risikodeltakerne ville ha resultater med mindre treffsikkerhet enn kontrollgruppen, spesielt ved høye lydnivåer og grunne modulasjonsdybder, basert på at den lave-SR-hypotesen antyder fibrene vil ha en viktig rolle ved disse karakteristikkene (Grose et al., 2017, s. 6; Liberman, 1978, s. 446). Ingen av artiklene som utførte målingen (I, II, VIII & IX) fant noen signifikante resultater som eventuelt kunne være indikative for CS, etter korreksjon for andre forstyrrende faktorer

(Grose et al., 2017, s. 11; Guest et al., 2018, s. 148; Prendergast et al., 2019, s. 7; Prendergast et al., 2017a, s. 77).

4.7. ANDRE TESTER

Det ble også utført andre tester i studiene vi har analysert, inkludert stapediusrefleksmålinger (Middel Ear Muscle Reflex “MEMR”) og Acoustic Change Complex (ACC). MEMR er målingen av den akustiske refleksbuen, som går ut på å måle mellomøremuskelen som kontraherer ved høy lydstimulering (Gelfand, 2016, s. 196). Valero, Hancock, Maison & Liberman (2018, s. 113) har foreslått at MEMR potensielt kan være en nyttig måling for CS hos mennesker, på bakgrunn av testens funksjon for oppdagelse av CS på mus. Basert på dyreforsøkene har antakelsen om at MEMR-terskler blir forhøyet ved tilstedeværelse av CS hos mennesker blitt dannet, da forskning har antydnet at de lave-SR fibrene spiller en viktig rolle i ved kontrahering av stapediusrefleksmuskelen (Kobler, Guinan, Vacher & Norris, 1992, s. 816; Liberman & Kiang, 1984, s. 79). Kun artikkel VII tar i bruk MEMR og utfører tre ulike varianter av målingen; stapediusrefleksterskel (SRT), wideband tympanometri (WBT) og en spesialdesignet metode kalt MEMc, som de undersøker som et samlet testresultat (Mepani et al., 2020, s. 27, 30). Målingene av MEMR ble undersøkt i sammenheng med ECochG & taleaudiometri, for å se om de sammen kunne indikere en eventuell forekomst av CS (Mepani et al., 2020, s. 26). Dette gjorde de fordi MEMR potensielt har en begrenset nytteverdi for å undersøke CS alene, da det kan være flere årsaker til en forhøyet stapediusrefleksterskel. Men den kan likevel være nyttig å undersøke i samspill med andre tester (Mepani et al., 2020, s. 35). Artikkelen (VII) fant en signifikant negativ korrelasjon mellom MEMR tersklene og taleoppfattelsen ved vanskelige lytteforhold, som er konsistent med hypotesen (Mepani et al., 2020, s. 30-31). Resultatene av MEMR ble også sammenlignet med resultatene fra SP/AP forholdet ved ECochG, hvor det ble funnet en tilsvarende korrelasjon med taleoppfattelsen (Mepani et al., 2020, s. 35).

ACC ble også prøvd ut for å måle dens indikasjonsevne til prediktorene for CS. Det er en elektrofysiologisk test, hvor et auditivt kortikalt potensial blir fremkalt ved endring i et kontinuerlig lydssignal (Kim, 2015, s. 120). Hypotesen ved målingen var at responsens robusthet ville avta hyppigere hos risikogruppen ved økende bærefrekvens (Grose et al., 2017, s. 6). Det var kun artikkel I som utførte målingen, hvor hovedresultatet var at det ikke var noen signifikante funn etter at korreksjoner ble utført (Grose et al., 2017, s. 12).

5. DISKUSJON

Som antydnet i resultatseksjonen, har forskerne benyttet seg av et bredt testbatteri i undersøkelsene av CS. Det var en stor variasjon mellom testresultatene, der majoriteten av testene som ble benyttet ikke oppnådde statistisk signifikante resultater som kunne påvise en korrelasjon med forekomsten av CS. Det er viktig å påpeke at hørselstap som følge av CS, som faller inn under paraplyen HHL, fortsatt er omstridt nettopp på grunn av vanskene med å diagnostisere forekomsten. Vi håper likevel at både de signifikante resultatene og de uteblivende resultatene fra artiklene vi har valgt, kan bidra til å spisse testbatteriet som bør benyttes i diagnostiseringsarbeidet rundt CS. Videre i diskusjonen ønsker vi derfor å arbeide oss mot vårt mål, som var å bidra med materiale og betraktninger mot det fremtidige målet; å finne en klinisk metode for å diagnostisere cochleær synaptopati hos mennesker.

5.1. VURDERING AV TESTRESULTATENE

I vår analyse av hvilke tester som trolig er mest egnet for å diagnostisere CS, faller det seg naturlig å sammenligne tester som har resultert i en potensiell sammenheng mellom testresultat og CS i en eller flere artikler. Til tross for at resultatene fra de ulike testene varierte stort, var det noen tester som viste resultater som potensielt tydet på en forekomst av CS. En av disse målingene var ABR.

5.1.1. Auditiv hjernestammerespons

Den første kategorien med tester vi ønsker å se på, er testene som faller inn under ABR. Mehraei et al (2016, s. 3756) mener at målingen av latenstiden på ABR-bølgene trolig kan være en god indikator på CS, forutsatt at man utfører målingen maskert. Konsistent med hypotesen om latenstiden, observerte de en markant endring i den relative latenstid hos risikogruppen ved økende lydnivå (Mehraei et al., 2016, s. 3760). Dette antyder at hypotesen om at CS gir utslag på lydprosesseringssevnen til de lave-SR-fibrene kan stemme, da hjernestammeresponsen ble forsinket ved lydforhold som antas å aktivere disse fibrene (Mehraei et al., 2016, s. 3759). I motsetning til artikkel VI, fant hverken artikkel IV eller IX noen resultater som kunne indikere CS da de så på latenstiden til ABR-målingen (Kikidis et al., 2020, s. 40; Prendergast et al., 2017a, s. 75, 77), noe som potensielt kan komme av at de ikke utførte målingen maskert. Målingene av latenstiden til ABR-bølgene er som nevnt lettere å gjennomføre på dyr, der testen har gitt en klar indikasjon på CS, i motsetning til på

mennesker hvor bevisene for målingens nytteverdi er ufullstendig. Dette gjelder også for målingen av amplitude på ABR-bølgene, en test flere av artiklene har benyttet seg av.

Få av artiklene som undersøkte amplituden til ABR-bølgene som en del av sitt testbatteri, oppnådde noen resultater som kunne indikere en potensiell sammenheng med CS. En mulig årsak til dette er utfordringen med å få en god måling av ABR-bølge I hos mennesker, og at resultatet ofte er betydelig påvirket av individuelle faktorer hos respondentene (Gelfand, 2016, s. 308-309; Guest et al., 2019, s. 42; Mehraei et al., 2016, s. 3756). Som følge av disse kompliserende faktorene har vi observert at artiklene i vår analyse benytter mange ulike metoder for å måle og analysere responsbølgene på. Den eneste artikkelen som fant en betydelig korrelasjon mellom en lavere amplitude på bølge I og risikogruppen var artikkel IV. Denne artikkelen skiller seg fra de andre studiene ved å observere amplituden ved ulike, økende stimuleringsrater (klikk per sekund) på et uforandret supraterskel-lydnivå (Kikidis et al., 2020, s. 39). De testet hypotesen om at høyere stimuleringsrater ville føre til unormale responser som følge av CS (Kikidis et al., 2020, s. 41), og fant resultater som stemte med denne hypotesen. Dette kan derfor muligens ha hatt en viktig innvirkning på resultatet ettersom de andre artiklene uten signifikante resultater ikke benyttet disse stimuleringsratene, men holdt seg til en enkelt rate som var på et langt lavere nivå.

Som tidligere nevnt kan målingene av ABR-bølge I påvirkes kraftig av individuelle forskjeller, og mange av artiklene (I, II, IV & IX) benyttet derfor forholdet mellom bølge I og V for å eliminere disse forskjellene. Ved observasjon av forholdet mellom bølge I/V amplitudene var det to av fire artikler (I & IV) som fant en sammenheng mellom lavere amplitude-forhold og eventuell forekomst av CS hos respondentene (Grose et al., 2017, s. 10; Kikidis et al., 2020, s. 39, 41). En eventuell viktig årsak til artikkel IV sitt funn var, i likhet med utførelse av bølge I amplituden, at de undersøkte forholdet ved ulike stimuleringsrater, der det ved økende rater ble funnet en større korrelasjon med potensiell forekomst av CS (Kikidis et al., 2020, s. 39, 41). Dette var i motsetning til de andre artiklene, som benytter lavere stimuleringsrater eller ikke oppgir raten (Grose et al., 2017, s. 5; Guest et al., 2018, s. 146; Prendergast et al., 2017a, s. 71). De individuelle forskjellene og ulike analysemetodene tyder på at det kan være vanskelig å undersøke forskjeller i amplituden på bølge I hos mennesker, selv om man kontrollerer så godt man kan for disse faktorene.

En tredje måte å analysere ABR-bølge I på ble utført av artikkel III, der endringer i bølgehelningen ble undersøkt i stedet for amplituden (Johannesen et al., 2019, s. 40). Det var

kun denne artikkelen som undersøkte dette, men forfatterne fant til gjengjeld en korrelasjon mellom bølgehelningen og økende alder, som muligens kunne implisere aldersbetinget CS. Det kan tenkes at denne måten å analysere bølge I på kan fungere bedre, da de individuelle variasjonene muligens elimineres i større grad ved denne analyseformen (Johannesen et al., 2019, s. 40, 45). Om den observerte endringen er forårsaket av CS er vanskelig å vite.

5.1.2. Elektrocochleografi

Den neste målingen vi ønsker å gå inn på er ECoChG, som måler de pre- og postsynaptiske elektriske potensialene. Det var kun artikkel V som valgte å utføre denne testen isolert, på bakgrunn av at forholdet mellom SP (det presynaptiske potensialet) og AP (det postsynaptiske potensialet) ville påvirkes dersom synapsene elementene mellom var tapt. De fant en sterk sammenheng mellom et økt SP/AP forhold hos de støyeksponerte respondentene, noe som var konsistent med hypotesen om at en slik endring ville være synlig ved CS (Lieberman et al., 2016, s. 6). Lieberman et al (2016, s. 10) understreket at tolkning av resultatene fra en ECoChG-test i denne sammenhengen er komplisert, da det er mange faktorer som kan spille inn på resultatet. Som forventet ut i fra hypotesen fant de en reduksjon i AP-verdien, men overraskende nok fant de også en økning i SP-verdien, som forsterket den målte effekten i større grad enn antatt (Lieberman et al., 2016, s. 10). På bakgrunn av resultatene konkluderte artikkel V med at SP/AP forholdet ved ECoChG kan være en lovende test for å indikere CS på mennesker (Lieberman et al., 2016, s. 1). På bakgrunn av hva testen måler, samt funnene i artikkel V, virker det som om denne metoden er verdt å utforske videre, samtidig som det er viktig å understreke at implikasjonene fra denne artikkelen er for svake til å alene kunne antyde om dette potensielt er en god test for å indikere CS. En måling av SP/AP-forholdet ble også utført av artikkel III, som hovedsakelig undersøkte forholdet for å relatere det til resultatene fra taleaudiometrien.

5.1.3. Taleaudiometri & psykoakustiske tester

Taleaudiometri ble utført i syv av våre hovedartikler, hvorav det kun var to artikler (IV & V) som fant en reduksjon i taleoppfattelsen som kunne antyde signifikante sammenhenger med CS. Artikkel VII fant en korrelasjon mellom SP/AP forholdet ved ECoChG og respondentenes prestasjon ved taleaudiometrien (Mepani et al., 2020, s. 31-32). Denne korrelasjonen kan tyde på at prestasjonen ved taleaudiometri påvirkes av perifere faktorer (dvs. faktorer i det auditive systemet til og med hørselsnerven), og herunder muligens cochleære faktorer som kan være

konsistent med CS, men grunnlaget for å konkludere med dette er særdeles svakt (Mepani et al., 2020, s. 31-34). De resterende artiklene fant derimot ingen sammenheng mellom taleoppfattelsen og prediktorene for CS i noen av sine tester.

Det ble ikke funnet noen signifikante sammenhenger mellom de psykoakustiske målingene, som potensielt kunne indikere CS i resultatanalysen vi har tatt for oss i denne oppgaven. Dette er overraskende da man antar at CS skaper perseptuelle vansker, og derfor vil avsløre seg gjennom vanskeligheter med å behandle lyd på supraterskel-nivå (Mehraei et al., 2016, s. 3756). Vi mener at perseptuelle vansker kanskje kan være et nyttig inkluderingskriterie, men det var kun artikkel II av våre hovedartikler som undersøkte CS hos respondenter med påviste signifikante lyttevansker (Guest et al., 2018, s. 144). Prendergast et al. (2017b, s. 85) mener at selv om det potensielt forekommer betydelig CS, kan det være vanskelig å måle effektene ved bruk av psykoakustiske målinger. Samtidig er det viktig å nevne at man ikke kan forutsi hvilke konsekvenser CS vil skape hos mennesker, og at det ikke er en selvfølge at lidelsen skaper signifikante perseptuelle vansker (Guest et al., 2018, s. 150).

Ved taleaudiometriske og psykoakustiske målinger vil de kognitive evnene til hvert individ kunne påvirke testresultatene, uavhengig av eventuell CS. En mulig feilkilde i disse testene kan derfor ha vært at hjernen har overkompensert for perseptuelle mangler, til tross for en eventuell tilstedeværelse av CS (Beach, 2018). Dette kan for eksempel ha forekommet ved at enkelte respondenter har en eller annen form for musikalsk erfaring, som kan ha ført til en forbedret prestasjon grunnet bedre ferdigheter og erfaring innenfor lytting (Lieberman et al., 2016, s. 3, 11; Prendergast et al., 2017a, s. 70; Prendergast et al., 2019, s. 10, 13). Selv om det vil være fordelaktig å finne testpersoner innenfor det musikalske miljøet med en mer definert støyeksponeeringshistorie, kan disse egenskapene i noen tilfeller minimere effektene av CS, og derfor gi et lite representativt resultat (Kikidis et al., 2020, s. 42; Lieberman et al., 2016, s. 11; Prendergast et al., 2019, s. 13). Et eksempel på dette er i artikkel X, hvor de fant ut at tersklene ved AMD og FDL varierte i stor grad med den musikalske erfaringen, som fremhever viktigheten av å kontrollere for slike effekter (Prendergast et al., 2017b, s. 82, 84). Selv om de musikalske påvirkningsfaktorene har blitt korrigert for i noen av studiene, er det flere studier som ikke nevner hvorvidt disse faktorene er korrigert for. For å minimere påvirkningen av slike kognitive faktorer er rekrutteringen, samt kriteriene for inkludering av respondenter svært viktige (se avsnitt 5.3.).

5.1.4. Frequency Following Response

FFR tester som tidligere nevnt hjernens evne til å kode lydsignaler. Selv om målingen har kunnet antydte CS i noen dyreforsøk, kan manglende resultater skyldes at testene er for lite sensitive for å oppdage små endringer i den auditive kodingen hos mennesker (Grose et al., 2017, s. 14; Guest et al., 2018, s. 150; Prendergast et al., 2019, s. 7). Ingen av artiklene (I, II, VIII & IX) som utførte målingen fant noen signifikante resultater relatert til CS. Den eventuelle manglende sensitiviteten ved testene kan potensielt skyldes vanskene med å benytte stimulerings-rater som er høye nok til å måle CS, da forfatterne antyder at modulasjonsratene som må til for å trigge en tilfredsstillende respons fra hørselsnerven gjør at testen muligens ikke er like effektiv på mennesker (Guest et al., 2018, s. 150). I tillegg advarer Prendergast et al (2019, s. 14) om at det er utfordrende å identifisere nøyaktig hvilke områder og mekanismer som bidrar i dekodningen av lyden i en FFR-test, og at det derfor er vanskelig å kunne tilskrive den observerte effekten til et spesifikt område eller funksjon i det auditive systemet.

5.1.5. Stapediusrefleksmålinger

MEMR er en interessant test å se på videre, på bakgrunn av resultatene fra dyreforsøk som antyder at målingene potensielt også kan være lovende for utredning av CS hos mennesker (Valero et al., 2018, s. 113). Artikkelen VII påviste en negativ korrelasjon mellom MEMR og taleoppfattelse, noe som kan tyde på at det er en sammenheng mellom forhøyede terskler og svekket taleforståelse på lydnivåer som indikerer CS (Mepani et al., 2020, s. 30). Det ble også funnet en positiv korrelasjon mellom MEMR og ECochG i artikkelen, der endringen i SP/AP forholdet og den tilsvarende endringen i MEMR i forhold til taleaudiometrien, potensielt tyder på at begge måler de samme mekanismene (Mepani et al., 2020, s. 35). Ettersom at stapediusrefleksen kan påvirkes av endringer flere steder i den akustiske refleksbuen, er sammenhengen med endringen i SP/AP forholdet viktig, da testene sammen potensielt kan indikere om dysfunksjonen befinner seg i cochlea (Mepani et al., 2020, s. 35).

5.1.6. Oppsummering av testresultatene

Til tross for at visse tester ga utslag som muligens kunne indikere CS, mislyktes majoriteten av studiene i å påvise potensielle sammenhenger med CS ved sine målinger. Det er derfor utfordrende å vite om testene som oppnådde signifikante resultater fikk sine resultater grunnet

en feilkilde, eller en variasjon i eksempelvis metodikk som viste seg å være bedre egnet i måling av CS. Den manglende standarden og kunnskapen rundt diagnostisering av CS er antakelig en av de forårsakende faktorene til de manglende funnene og konsensusen i litteraturen. Det kan også være at noen av testene som er forsøkt i våre hovedartikler faktisk ikke er sensitive nok for de riktige faktorene, eller at konsekvensene av CS er for utydelige til å fanges opp (Grose et al., 2017, s. 16; Prendergast et al., 2019, s. 14; Guest et al., 2018, s. 149-150). Som antydnet i eksperimentene som lyktes i å påvise et statistisk signifikant resultat som indikerte CS, var det mange faktorer som måtte kontrolleres for på en spesifikk måte for å kunne få ut et meningsfullt resultat. En faktor som er viktig å nevne er at flesteparten av testene ble utført for at de skulle påvirke de lave-SR-fibrene, og dersom det skulle ha seg slik at den lave-SR-hypotesen er feilaktig, vil dette kunne forklare de svake resultatene. De manglende funnene kan tyde på at antakelsene rundt forekomst og utartelsen av CS, samt testene som benyttes, bør utfordres (Prendergast et al., 2019, s. 15).

5.2. ANDRE FAKTORER

I kartleggingsarbeidet rundt hvilke tester som viser seg å være hensiktsmessige, er variasjon i metodikk en gjentagende, særdeles viktig faktor som skaper mye potensiell usikkerhet. Vi anser metodikk for å være en av de viktigste faktorene som forskerne må enes om, dersom man med sikkerhet skal kunne anslå hvorvidt en test er hensiktsmessig for påvisning av sammenhenger med CS. Metodikk i denne sammenhengen er et vidt begrep, da det omfatter metodene benyttet i eksperimentet i sin helhet, og inkluderer blant annet ulike inkluderingskriterier og rekruttering av respondentgrupper, samt ulike innstillinger ved målingene (Kikidis et al., 2020, s.40-41). Mange av studiene har forsøkt å kontrollere for noen av de metodiske utfordringene, men vi tror likevel at variasjonene kan gi utilsiktede utslag.

De varierende inkluderingskriteriene for respondentene i artiklene er nyttige å ta i betraktning ved sammenligning av resultatet, da enkelte individuelle faktorer muligens kan utgjøre store innvirkninger på testresultatene. En av faktorene som kan påvirke resultatene er forskjellene som forekommer mellom kjønnene. Innvirkningen av kjønnspåvirkningene viste seg blant annet i artikkel IX, hvor det ble oppdaget en sammenheng mellom resultatet av FFR og overvekten av mannlige respondenter i risikogruppen (Prendergast et al., 2017a, s. 77-79). Vi mener det kan være en fordel å ha en jevn fordeling av kjønnene, eller kun benytte ett kjønn i forskningen, for å i større grad kunne utelukke kjønnsforskjellene. En annen individuell faktor

som bør tas hensyn til, både i inkluderingskriteriene og ved rekruttering av respondenter, er mengden støyeksponering som respondentene har blitt utsatt for i løpet av livet. I motsetning til dyreforsøk har man naturligvis ikke mulighet til å ha en kontrollert overvåkning av menneskelig støyeksponering, og feilaktige estimeringer av støyeksponeringshistorie vil dermed antakelig forekomme (Sergeyenko et al., 2013, s. 13963; Mepani et al., 2020, s. 33). Man er heller ikke klar over hvilken mengde støyeksponering som kreves for å eventuelt skape CS hos mennesker, noe som har medført vansker med å sette krav for hvor mye støyeksponering respondenter må ha vært utsatt for, for å havne i risikogruppen (Dobie & Humes, 2017, s. 75, 77).

De aktuelle studiene har utført flere ulike tester, som igjen har blitt utført med en rekke ulike forutsetninger. Selv om alle artiklene har utført tester på supratraskel-nivå er det fortsatt varierende bruk av nivåer, stimuli og innstillinger. For eksempel var det kun en artikkel (VI) som observerte funn som kunne indikere CS ved å undersøke latenstiden på ABR-bølgene. Denne artikkelen skilte seg fra de andre studiene metodisk, der målinger av latenstiden ble utført maskert. Dette kan tyde på at deres testgjennomføring ved målingen muligens fungerte bedre til å indikere CS, noe forfatterne også selv påsto (Mehraei et al., 2016, s. 3762-3763). Et annet eksempel er artikkel IV, som var den eneste artikkelen som indikerte en reduksjon i ABR amplituden som kunne samsvare med CS, og som skilte seg ut i metodikk ved å se på sammenhengen mellom målinger ved flere ulike stimuleringsrater (Kikidis et al., 2020, s. 39). Disse resultatene er blant annet viktige for å fremheve betydningen av å enes om en testmetode som trolig kan være mest nyttig for å finne indikasjoner på CS. En annen faktor som er viktig å nevne er effekten som et begynnende høyfrekvent hørselstap kan utgjøre på en rekke av resultatene (Prendergast et al., 2019, s. 6). Denne faktoren understreker nødvendigheten for å sammenligne testresultater og viktigheten av å kartlegge faktorer som kan ha påvirket testresultatene.

Som tidligere nevnt er det viktig å presisere at CS som en del av HHL ikke har blitt bevist hos mennesker. Det svake grunnlaget av testresultater som kan indikere CS, kan muligens tyde på at respondentene ikke er rammet av CS, eller at det forekom CS hos respondenter både i risiko- og kontrollgruppene (Grose et al., 2017, s. 14; Guest et al., 2018, s. 148; Prendergast et al., 2017a, s. 77). De manglende testresultatene som forekommer, spesielt for støyindusert CS (som ble hyppigst undersøkt i artiklene), kan muligens skyldes at det kreves en kraftig mengde støy for å ødelegge synapsene. Det kan være tenkelig at støymengdene som skal til

for å skape CS også er kraftige nok til å ramme hårcellene, og at CS derfor hovedsakelig oppstår med forhøyede høreterskler (Plack, 2018, s. 271). En av vanskene med å oppdage aldersrelatert CS kan trolig skyldes vanskene med å konkret antyde i hvilken del av aldringsprosessen lidelsen vil oppstå, uten at høretersklene er nedsatte. Et annet problem med å benytte alder som en prediktor for CS, vil være effektene som støyeksposeringen i løpet av livet vil utgjøre på resultatet, da det er svært utfordrende å skille effektene fra hverandre på målingene (Prendergast et al., 2019, s. 10, 12).

5.3. VEIEN VIDERE

De varierende testresultatene tyder på at effektene av CS som en del av HHL er vanskelig å observere hos mennesker (Grose et al., 2017, s. 16; Prendergast, 2017b, s. 83; Prendergast et al., 2019, s. 2). Det er vanskelig å si om varierende testresultater kan tilskrives målingene som benyttes, metodikken i studiene, eller selve utbredelsen av CS (Guest et al., 2018, s. 148; Prendergast et al., 2017a, s. 77). Majoriteten av artiklene vi har tatt for oss har forsket på støyindusert CS, som det er svakest påvisninger av at eksisterer. Vi mener derfor, i likhet med blant annet Prendergast et al (2019, s. 14, 15), at det kan være nyttig å utføre flere forsøk på aldersrelatert forekomst av CS hos mennesker, da det er sterkere fremstilling for primær nevral degenerering på bakgrunn av aldring. Det kan være krevende å undersøke aldersrelatert CS som et uavhengig fenomen, da støyeksposering gjennom livet potensielt kan være med på å påvirke graden av CS (Prendergast et al., 2019, s. 13), men vi tror likevel det kan være nyttig at flere forsøker å analysere denne forekomsten. Analysen av artiklene som vi har gjennomgått i vår studie understreker viktigheten av gode rekrutterings- og inkluderingskriterier, da respondentgruppens sammensetning har stor påvirkning på resultatene. Vi tror også det kan være et tips å benytte seg av andre typer tester eller testvarianter, i stedet for å utelukkende fokusere på testene som kan fungere på dyr, som etter relativt mange forsøk fortsatt ikke har et godt nok resultatgrunnlag til å kunne indikere sammenhenger med forekomst CS hos mennesker.

5.4. METODEKRITIKK

Vår oppgave er basert på ti utvalgte forskningsartikler, som utgjør hovedgrunnlaget i våre analyser. Vi mener alle artiklene våre er gode nok til å bli inkludert, men ser nytten av å analysere flere artikler for å ytterligere styrke datagrunnlaget. Det er mulig vi har oversett relevante artikler, enten fordi de er på andre språk eller er utilgjengelige i databasene vi søkte

i. Det kan også være at vi har oversett artikler som omhandler CS, på bakgrunn av at forfatterne ikke spesifikt har nevnt at de undersøker CS i deres studie. Vi mener allikevel at vi har et godt nok grunnlag til å komme med en konklusjon og dermed et bidrag inn i arbeidet mot diagnostiseringen av CS hos mennesker. En svakhet ved vår oppgave er at enkelte målinger vi har undersøkt kun har blitt utført av én eller svært få artikler, noe som gjør at grunnlaget for å fastslå hvorvidt en test er effektiv, vil være for svakt frem til testen har blitt utført i en større mengde eksperimenter. Årsaken til dette var som nevnt få publiserte artikler som passet våre inkluderingskriterier, men også på bakgrunn av at temaet er såpass nytt og inkonklusivt at et bredt spekter tester kreves for å kunne indikere hvilken retning diagnostiseringsarbeidet bør rettes.

6. KONKLUSJON

For å svare på problemstillingen vår *“Hvilke non-invasive målinger kan potensielt fungere for å indikere cochleær synaptopati hos mennesker, og hvilke betraktninger er viktige å ta hensyn til på veien videre mot å finne et klinisk diagnostisere verktøy?”*, har vi her gjennomgått ti artikler som har utført diverse målinger på mennesker. Artiklene har kommet frem til svært ulike resultater, og en manglende konsensus vanskeliggjør det å konkludere med et tydelig svar på den første delen av vår problemstilling. Mange faktorer har spilt inn på resultatene ved testene, og ikke alle testene har blitt utført i nok artikler til å ha et tilstrekkelig grunnlag for å komme med en god anbefaling av konkrete tester som kan benyttes for å identifisere en sammenheng med CS. CS som en del av HHL har heller ikke blitt bevist på mennesker ved hjelp av tester, og det er også et kontrovers om hvorvidt disse fenomenene i det hele tatt forekommer. Når dette er sagt er vår vurdering, basert på resultatene i artiklene vi har tatt for oss, at målinger av bølge I/V forholdet, latenstiden ved ABR-bølge V & forholdet mellom SP/AP ved ECoChG potensielt kan være effektive indikatorer for CS hos mennesker. Det er viktig å ta i betraktning ved videre forskning at en forutsetning for at disse testene skal kunne gi resultater, er at man følger metodene som ga resultater i de aktuelle studiene nøyaktig, da testene later til å kunne gi vidt forskjellige resultater på bakgrunn av små endringer i metodikk. Videre er det viktig å påpeke at sammensetningen av respondentene også vil ha mye å si og at rekrutteringskrav og strenge inkluderingskriterier vil være viktige faktorer i arbeidet mot en måling som kan påvise CS. Skulle det være slik at CS ikke faktisk forekommer hos mennesker, har man i det minste tatt høyde for at testresultatene ikke forskyves utilsiktet grunnet sammensetningen av respondentene.

7. REFERANSER

- Aveyard, H. (2014) *Doing a Literature Review in Health and Social Care. A Practical Guide* (3. utg.). Maidenhead: Open University press.
- Bharadwaj, H. M., Verhulst, S., Shaheen, L., Liberman, M. C., Shinn-Cunningham, B. G. (2014). Cochlear neuropathy and the coding of supra-threshold sound. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8(26), 1-18. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00026>
- Beach, E. F. (2018). Hidden hearing loss in humans: cochlear synaptopathy is superseded by cognitive effects when listening to speech in noise. *Ent and audiology news*, 27(1). Hentet fra <https://www.entandaudiologynews.com/features/audiology-features/post/hidden-hearing-loss-in-humans-cochlear-synaptopathy-is-superseded-by-cognitive-effects-when-listening-to-speech-in-noise?fbclid=IwAR07uRH1aNyAofhCdXkiicqkbwS195ReGbJtkVWEBunZU-cLBPcYEjzQSNs>
- Bourien, J., Tang, Y., Batrel, C., Huet, A., Lenoir, M., Ladrech, S,...Wang, J. (2014). Contribution of auditory nerve fibers to compound action potential of the auditory nerve. *J Neurophysiol*, 112(5), 1025-1032. <https://doi.org/10.1152/jn.00738.2013>
- Coffey, E. B. J., Nicol, T., White-Schwoch, T., Chandrasekaran, B., Krizman, J., Skoe, E., Zatorre, R. J. & Kraus, N. (2019). Evolving perspectives on the sources of the frequency-following response. *Nature Communication*, 10(5036), 1-10. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13003-w>
- Costalupes, J. A., Young, E. D. & Gibson, D. J. (1984). Effetes of Continuous Noise Bachgrounds on Rate Response of Auditory Nerve Fibers in Cat. *Journal of Neurophysiology*, 51(6), 1326-1344. <https://doi.org/10.1152/jn.1984.51.6.1326>
- Dalland, O. (2017). Metode og oppgaveskriving (6. utg.). Oslo: Gyldendal akademisk.

- De nasjonale forskningsetiske komiteene. (2016, 31. mai). Generelle forskningsetiske retningslinjer. Hentet fra: <https://www.etikkom.no/forskningsetiske-retningslinjer/Generelle-forskningsetiske-retningslinjer/>
- Dobie, R. A. & Humes, L. E. (2017). Commentary on the regulatory implications of noise-induced cochlear neuropathy. *International Journal of Audiology*, 56(1), 74-78. <https://doi.org/10.1080/14992027.2016.1255359>
- Furman, A. C., Kujawa, S. G. & Liberman, M. C. (2013). Noise-induced Cochlear Neuropathy is selective for fibers with low spontaneous rates. *J Neurophysiol*, 110(3), 577-586. <https://doi.org/10.1152/jn.00164.2013>
- Forskningsetikkloven. (2017). Lov om organisering av forskningsetisk arbeid (LOV-2017-04-28-23). Hentet fra: <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2017-04-28-23>
- Gelfand, S. A. (2016). *Essentials of audiology*. (4.utg.). New York: Thieme.
- Grose, G. H., Buss, E. & Hall III, J. W. (2017) Loud Music Exposure and Cochlear Synaptopathy in Young Adults: Isolated Auditory Brainstem Response Effects but No Perceptual Consequences. *Trends in Hearing*, 21, 1-18. <https://doi.org/10.1177/2331216517737417>
- Guest, H., Munro, K. J., Prendergast, G., Millman, R. E. & Plack C. J. (2018). Impaired speech perception in noise with a normal audiogram: No evidence for Cochlear Synaptopathy and no relation to lifetime noise exposure. *Hearing Research*, 364, 142-151. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2018.03.008>
- Guest, H., Munro, K. J., Prendergast, G. & Plack, C. J. (2019). Reliability and interrelations of seven proxy measures of Cochlear Synaptopathy. *Hearing Research*, 375, 34-43. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2019.01.018>
- Helsebiblioteket. (2016, 3. juni). Sjekklistene. Hentet fra <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/kritisk-vurdering/sjekklistene>

- Hickox, A. E., Larsen, E., Heinz, M. G., Shinobu, L. & Whitton, J. P. (2017). Translational issues in Cochlear Synaptopathy. *Hearing Research*, 349, 164-171.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2016.12.010>
- Hickox, A. E. & Liberman, M. C. (2014). Is noise-induced Cochlear Neuropathy key to the generation of hyperacusis or tinnitus? *Journal of Neuroscience*, 111(3), 552-564. <https://dx.doi.org/10.1152%2Fjn.00184.2013>
- Jacobsen, D. I. (2010). *Forståelse, beskrivelse og forklaring. Innføring i metode for helse- og sosialfagene*. 2. utg. Kristiansand: Høyskoleforlaget AS.
- Jensen, J. B., Lysaght, A. C., Liberman, M. C., Qvortrup, K. & Stankovic, K. M. (2015). Immediate and Delayed Cochlear Neuropathy after Noise Exposure in Pubescent Mice. *PLoS ONE* 10(5), 1-17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125160>
- Johannesen, P. T., Buzo, B. C. & Lopez-Poveda, E. A. (2019). Evidence for age-related Cochlear Synaptopathy in humans unconnected to speech-in-noise intelligibility deficits. *Hearing Research*, 374, 35-48. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2019.01.017>
- Kikidis, D., Vardonikolaki, A., Zachou, Z., Razou, A., Pantos, P. & Bibas, A (2020) ABR findings in musicians with normal audiogram and otoacoustic emissions: evidence of cochleær synaptopathy? *Hearing, Balance and Communication*, 18(1), 36-45.
<https://doi.org/10.1080/21695717.2019.1663054>
- Kim J. R. (2015). Acoustic Change Complex: Clinical Implications. *Journal of audiology & otology*, 19(3), 120–124. <https://doi.org/10.7874/jao.2015.19.3.120>
- Kobel, M., Le Prell, C. G., Liu, J., Hawks, J. W. & Bao, J. (2017). Noise-induced Cochlear Synaptopathy: Past findings and future studies. *Hearing Research*, 349, 148-154.
<https://doi.org/10.1016/j.heares.2016.12.008>
- Kobler, J. B., Guinan Jr, J. J., Vacher, S. R. & Norris, B. E. (1992). Acoustic reflex frequency selectivity in single stapedius motoneurons of the cat. *Journal of Neurophysiology*, 68(3), 807-817. <https://doi.org/10.1152/jn.1992.68.3.807>

- Kohrman, D., Wan, G., Cassinotti, L. & Corfas, G. (2020). Hidden hearing loss, a disorder with multiple etiologies and mechanisms. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 10(1), 1-26. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a035493>
- Kraus N., Anderson S., White-Schwoch T. (2017). The Frequency-Following Response: A Window into Human Communication. I: Kraus N., Anderson S., White-Schwoch T., Fay R., Popper A. (Red.), *The Frequency-Following Response: Springer Handbook of Auditory Research* (utg. 61, s. 1-15). Cham: Springer International Publishing.
- Kujawa S. G. & Liberman M. C. (2009). Adding insult to injury: cochlear nerve degeneration after “temporary” noise-induced hearing loss. *The Journal of Neuroscience*, 29(45), 14077– 14085. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2845-09.2009>
- Kujawa, S. G. & Liberman, M. C. (2015). Synaptopathy in the noise-exposed and aging cochlea: Primary neural degeneration in acquired sensorineural hearing loss. *Hearing Research*, 330, 191-199. <http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2015.02.009>
- Liberman, M. C. (1978). Auditory-nerve response from cats raised in a low-noise chamber. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 63(2), 442-455. <https://doi.org/10.1121/1.381736>
- Liberman, M. C. (2017). Noise-induced and age-related hearing loss: new perspectives and potential therapies [version 1; peer review: 4 approved]. *F1000 Research*, 6(927), 1-11. <https://doi.org/10.12688/f1000research.11310.1>
- Liberman, M. C., Epstein, M. J., Cleveland, S. S., Wang, H. & Maison, S. F. (2016). Toward a Differential Diagnosis of Hidden Hearing Loss in Humans. *PLoS ONE*, 11(9), 1-15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162726>
- Liberman, M. C. & Kujawa, S. G. (2017). Cochlear Synaptopathy in acquired sensorineural hearing loss: Manifestations and mechanisms. *Hearing Research*, 349, 138-147. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2017.01.003>
- Liberman, M. C. & Kiang, N. Y-S. (1984). Single-neuron labeling and chronic cochlear

- pathology. IV. Stereocilia damage and alterations in rate- and phase-level functions. *Hearing Research*, 16(1), 75-90. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(84\)90026-1](https://doi.org/10.1016/0378-5955(84)90026-1)
- Lin, H. W., Furman, A. C., Kujawa, G. & Liberman, M. C. (2011). Primary Neural Degeneration in the Guinea Pig Cochlea After Reversible Noise-Induced Threshold Shift. *Journal of Neuroscience*, 12, 605-616. <https://doi.org/10.1007/s10162-011-0277-0>
- Lobrinas, E., Spankovich, C. & Le Prell, C. G. (2017). Evidence of “hidden hearing loss” following noise exposures that produce robust TTS and ABR wave-I amplitude reductions. *Hearing Research*, 349, 155-163. <http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2016.12.009>
- Mehraei, G., Hickox, A. E., Bharadwaj, H. M., Goldberg, H., Verhulst, S., Liberman, M. C. & Shinn-Cunningham, B. G. (2016). *The Journal of Neuroscience*, 36(13), 3755-3764. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4460-15.2016>
- Mepani, A. M., Kirk, S. A., Hancock, K. E., Bennett, K., de Gruttola, V., Liberman, M. C. & Maison, S. F. (2020). *Ear and hearing*, 41(1), 25-38. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000804>
- Moser, T. & Starr, A. (2016). Auditory neuropathy — neural and synaptic mechanisms. *Nature Reviews Neurology*, 12, 135-149. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.10>
- Møller, A. R. (2013). *Hearing: anatomy, physiology, and disorders of the auditory system*. (3. utg.). San Diego: Plural Publishing, Inc.
- Plack, C. J. (2018). THE SENSE OF HEARING, (3. utg). New York: Taylor and Francis.
- Plack, C. J. (2018). Hidden hearing loss in humans. *Ent and audiology news*, 27(1). Hentet fra:<https://www.entandaudiologynews.com/features/audiology-features/post/hidden-hearing-loss-in-humans> (hentet: Figure 2. An illustration of the loss of synapses between inner hair cells in the cochlea and auditory nerve fibres as a result of noise exposure)

- Plack, C. J., Léger, A., Prendergast, G., Kluk, K., Guest H., Munro, K. J. (2016). Toward a Diagnostic Test for Hidden Hearing Loss. *Trends in Hearing*, 20, 1-9.
<http://doi.org/10.1177/2331216516657466>
- Prendergast, G., Couth, S., Millman, R. E., Guest, H., Kluk, K., Munro, K. J. & Plack C. J. (2019). Effects of Age and Noise Exposure on Proxy Measures of Cochlear Synaptopathy. *Trends in Hearing*, 23, 1-16.
<https://doi.org/10.1177/2331216519877301>
- Prendergast, G., Guest, H., Munro, K. J., Kluk, K., Léger, A., Hall, D. A., ... Plack, C. J. (2017a). Effects of noise exposure on young adults with normal audiograms I: Electrophysiology. *Hearing Research*, 344, 68-81.
<https://doi.org/10.1016/j.heares.2016.10.028>
- Prendergast, G., Millman, R. E., Guest, H., Munro, K. J., Kluk, K., Dewey, R. S., ... Plack, C. J. (2017b). Effects of noise exposure on young adults with normal audiograms II: Behavioral measures. *Hearing Research*, 356, 74-86.
<https://doi.org/10.1016/j.heares.2017.10.007>
- Rhode, W. S., Smith, P. H. (1985). Characteristics of tone-pip response patterns in relationship to spontaneous rate in cat auditory nerve fibers. *Hearing Research*, 18(2), 159-168. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(85\)90008-5](https://doi.org/10.1016/0378-5955(85)90008-5)
- Regjeringen. (2018, 15. november). Etikk i forskningen. Hentet fra <https://www.regjeringen.no/no/tema/forskning/innsiktsartikler/etikk-i-forskningen/id2000710/>
- Schaette, R. & McAlpine, D. (2011). Tinnitus with a normal audiogram: physiological evidence for hidden hearing loss and computational model. *The Journal of Neuroscience*, 31(38), 13452–13457. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2156-11.2011>
- Sergeyenko, Y., Lall, K., Liberman, M. C. & Kujawa, S. G. (2013). Age-Related Cochlear

Synaptopathy: An Early-Onset Contributor to Auditory Functional Decline. *Journal of Neuroscience*, 33(34), 13686-13694. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1783-13.2013>

Shaheen, L. A., Valero, M. D. & Liberman, M. C. (2015). Towards a Diagnosis of Cochlear Neuropathy with Envelope Following Responses. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*, 16(6), 727–745. <https://doi.org/10.1007/s10162-015-0539-3>

Shearer, A. E. & Hansen, M. R. (2019). Auditory Synaptopathy, Auditory Neuropathy, and Cochlear Implantation. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, 4(4), 429-440. <http://doi.org/10.1002/lio2.288>

Stamatakis, S., Francis, H. W., Lehar, M., May, B. J. & Ryungo, D. K. (2006). *Hearing Research*, 221(1-2), 104-118. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2006.07.014>

Søk og Skriv. (2019, 1. juli). Søketeknikker. Hentet fra:
<https://sokogskriv.no/soking/soketeknikker/>

Valero, M. D., Hancock, K. E., Maison, S. F. & Liberman M. C. (2018). Effects of cochlear synaptopathy on middle-ear muscle reflexes in unanesthetized mice. *Hearing Research*, 363, 109-118. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2018.03.012>

Woolliams, M., Williams, K., Butcher, D. & Pye, D. (2009). *Be More Critical! A Practical Guide for Health and Social Care Students*. Oxford: Oxford Brookes University. <https://brookes.rl.talis.com/items/EB1CFE8C-8AA6-E3C1-A816-F08C730B0975.html>

Wu, J. S., Young, E. D. & Glowatzki, E. (2016). Maturation of Spontaneous Firing Properties after Hearing Onset in Rat Auditory Nerve Fibers: Spontaneous Rates, Refractoriness, and Interfiber Correlations. *Journal of Neuroscience*, 36(41), 10584-10597. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1187-16.2016>

Øye, V. (2020, 4. februar). in vivo. Hentet fra https://sml.snl.no/in_vivo

VEDLEGG

VEDLEGG II: Korte sammendrag

Artikkel I

Forfattere: Grose, Buss & Hall III (2017).

Tittel: Loud Music Exposure and cochlear synaptopathy in Young Adults: Isolated Auditory Brainstem Response Effects but No Perceptual Consequences.

Deltakere: 61 deltakere.

Handling: Handler om unge mennesker i det musikalske miljøet, og hvorvidt det er en økt sannsynlighet for at de har CS som følge av en høy støyeksponeringshistorie.

Hensikt: Studien ønsket å teste hypotesen om at unge voksne som var hyppig eksponert for høy musikk viser nedsatt supraterskel auditiv prestasjon samsvarende med CS.

Metodevalg: Kvantitativ.

Gjennomføring: Unge voksne (18-35 år) med normale høreterskler (≤ 20 dB HL mellom 250-8000 Hz) ble rekruttert, og fordelt i to grupper ut i fra støyeksponeringshistorien. Testene som ble utført var rentoneaudiometri, taleaudiometri, DPOAE, ABR, EFR, ACC, TMD, SMD & IPD sensitivitet.

Resultat: Forfatterne observerte at mennesker som er utsatt for en stor grad av musikkeksponering kan føre til en perifer hørselsfunksjon, som kan være konsistent med tolningen av hvordan CS manifestiserer seg. De observerte normale resultater ved DPOAE og rentoneaudiometri, men et unormalt ABR bølge I/V forhold. Det ble ikke funnet noen resultater på de resterende målingene som kunne samsvare med CS.

Diskusjon: Flere faktorer kan være med på å påvirke resultatet, for eksempel som følge av de to respondentgruppene. Det kan være flere årsaker til forskjeller mellom gruppene, som ikke nødvendigvis er relatert til CS. Fraværet av de psykoakustiske konsekvensene, kan potensielt indikere på at de perseptuelle følgene av CS muligens er for diffuse eller inkonsekvente til å oppdage i de aktuelle målingene. En nyttig og sensitiv måling for CS forblir et fremtidig mål.

Artikkel II

Forfatter: Guest, Munro, Prendergast, Millman & Plack (2018).

Tittel: Impaired speech perception in noise with a normal audiogram: No evidence for cochlear synaptopathy and no relation to lifetime noise exposure.

Deltakere: 32 deltakere.

Handling: Omhandler hvordan en kombinasjon av nedsatt taleoppfattelse i støyende omgivelser og normale høreterskler ved rentoneaudiometri potensielt kan tyde på CS, ved å benytte støyeksponering som en prediktor for lidelsen.

Hensikt: Målet til studien var å teste sammenhengen mellom respondenter med normale høreterskler og redusert taleoppfattelse (ved SPiN), sammen med målinger av ABR, FFR & estimert støyeksponering for CS.

Metodevalg: Kvantitativ

Gjennomføring: Respondenter mellom 18-40 år, med normale høreterskler (≤ 20 dB HL mellom 250-8000 Hz) ble inkludert i studien. Respondentene ble delt inn i to grupper; en med normal og en med nedsatt prestasjon ved SPiN. Testene som ble utført var rentoneaudiometri, taleaudiometri, ABR & FFR.

Resultat: Det ble hverken funnet et unormalt bølge I/V forhold eller reduserte ABR amplituder hos risikogruppen. Ingen signifikant forskjell ble observert mellom gruppene på rentoneaudiometri eller EFR. Det ble ikke funnet noen korrelasjon mellom SPiN og støyeksponering.

Diskusjon: Resultatene kan potensielt indikere at antakelsen om at nedsatt taleoppfattelse er et av symptomene på støyindusert CS er feilaktig, og dermed at CS ikke nødvendigvis er utbredt blant mennesker med redusert prestasjon på SPiN-testen. Forfatterne mener derfor at andre faktorer enn CS derfor potensielt kan forårsake den reduserte SPiN-taleoppfattelsen. Selv om CS potensielt er en valid lidelse, tyder det på at det er svært vanskelig å fange opp de perseptuelle vanskene, da de enten er for diffuse, eller at de utprøvde testene er for lite sensitive.

Artikkel III

Forfatter: Johannesen, Buzo, Lopez-Poveda (2019).

Tittel: Evidence for age-related cochlear synaptopathy in humans unconnected to speech-in-noise intelligibility deficits.

Deltakere: 75 deltakere.

Handling: Artikkelen handler om CS; om lidelsen forekommer hos mennesker, og hvilke effekter den muligens kan utgjøre på svekket taleoppfattelse i støyende omgivelser.

Hensikt: Hensikten med artikkelen var å finne bevis på at aldersrelatert og støyindusert CS forekommer hos mennesker, og om den forårsaker aldersrelaterte hørselsvansker i støy.

Metodevalg: Kvantitativ.

Gjennomføring: Respondenter mellom 12-68 år ble rekruttert til studien, som alle hadde høreterskler på ≤ 20 dB HL mellom 500-4000 Hz, og ≤ 30 dB HL mellom 6-8 kHz. De undersøkte både aldersrelaterte og støyinduserte faktorer, og utførte rentoneaudiometri, taleaudiometri, DPOAE & ABR.

Resultat: Forfatterne observerte at bølgehelningen av ABR bølge I var korrelert med alder, men ikke støyeksponering etter at høretersklene ble tatt hensyn til. Målingen var ikke korrelert med taleoppfattelsen, og viste ingen statistisk signifikans mellom gruppene.

Diskusjon: Resultatene er konsistent med aldersrelatert, men ikke støyindusert CS. Resultatene av taleaudiometrien samsvarer ikke med antakelsen om at CS fører til vansker med supraterskel taleforståelse. En rekke faktorer kan ha påvirket resultatet, hvor manglende forskjeller mellom risikogruppen og kontrollgruppen potensielt kan forårsakes av at ingen, eller begge gruppene, kan ha hatt CS. Selv om resultatet er konsistent med aldersrelatert CS, kan det ha vært en rekke faktorer som har bidratt til disse funnene, utenom CS.

Artikkel IV

Forfatter: Kikidis, Vardonikolaki, Zachou, Razou, Pantos & Bibas (2020).

Tittel: ABR findings in musicians with normal audiogram and otoacoustic emissions: evidence of cochlear synaptopathy?

Deltakere: 48 deltakere.

Handling: Handler om de metodiske restriksjoner som eksisterer ved tidligere utforskning av identifiserende målinger for CS, som stiller spørsmål til reliabiliteten til konklusjonene. Og hvordan ABR potensielt kan benyttes til å indikere CS hos musikere.

Hensikt: Identifisere tilstedeværelsen av eventuell CS hos normalthørende personer med en høy støyeksponeringshistorie, gjenspeilet som forskjeller i ABR-resultater. Det sekundære målet var å undersøke om resultatene ved ABR har sammenheng med andre auditive symptomer.

Metodevalg: Kvantitativ

Gjennomføring: Forfatterne rekrutterte respondenter (18-45 år) med symmetriske høreterskler <25 dB HL mellom 250-8000 Hz. Respondentene ble rekruttert fra blant annet musikkmiljøer, og delt inn i to grupper ut i fra støyeksponeringshistorien. Testene som ble tatt var; rentoneaudiometri, taleaudiometri, OAE og ABR.

Resultat: Resultatene viste en signifikant lavere ABR bølge I amplitude, samt amplitduen av forholdet mellom bølge I/V hos risikogruppen, sammenlignet med kontrollgruppen.

Diskusjon: Forfatterne mener at funnene fra tidligere studier som omhandler vurdering av CS hos mennesker er mangelfulle forårsaket av en rekke ulike metodiske variasjoner. Dermed stiller forfatterne spørsmål ved troverdigheten ved flere av de tidligere studiene. En rekke faktorer er derfor svært viktige å ta hensyn til når man forsøker å finne potensielle indikative målinger for CS. Resultatene i artikkelen kan potensielt indikere at det er en økt prevalens av CS hos musikere.

Artikkel V

Forfatter: Liberman, Epstein, Cleveland, Wang, Maison (2016).

Tittel: Toward a Differential Diagnosis of Hidden Hearing Loss in Humans.

Deltakere: 34 deltakere.

Handling: Artikkelen handler om utbredelsen av hidden hearing loss, og hvilke målinger som potensielt kan benyttes for å diagnostisere fenomenet.

Hensikt: Målet var å teste hypotesen om at hidden hearing loss er utbredt blant unge voksne med normale audiometriske terskler, spesielt hos de som har en høy støyeksponeringshistorie.

Metodevalg: Kvantitativ.

Gjennomføring: Respondentene var mellom 18-41 år, og hadde høreterskler bedre enn 20 dB HL mellom 250-8000 Hz. Støyeksponeringshistorien ble estimert ved bruk av selvrappoterings skjema, som ble benyttet for å dele respondentene inn i to grupper. Testene som ble utført var rentoneaudiometri, taleaudiometri, DPOAE & ECochG.

Resultat: Risikogruppen hadde en signifikant høyfrekvent terskelheving, som er konsistent med et tidlig stadium av støyskade. De viste også en signifikant dårligere prestasjon på taleoppfattelse i støy eller med tidskompresjon og etterklang. Høy-risk gruppen hadde et økt SP/AP forhold ved ECochG, på nesten det dobbelte av lav-risk gruppen.

Diskusjon: Resultatene antyder at SP/AP forholdet kan være nyttig i diagnostikken av HHL, og at støyindusert CS kan føre til vansker med å høre i vanskelige lyttesituasjoner, til tross for normale høreterskler. Den høyfrekvente terskelhevingen stemmer overens med en tidlig støyskade, og antyder dermed at egenrapporterings-dataene som ble innhentet fra deltakerne fanget viktige aspekter av deres støyeksponeringshistorie.

Artikkel VI

Forfatter: Mehraei, Hickox, Bharadwaj, Goldberg, Verhulst, Liberman & Shinn-Cunningham (2016).

Tittel: Auditory Brainstem Response Latency in Noise as a Marker of cochlear synaptopathy.

Deltakere: 23 deltakere.

Handling: Artikkelen viser hvilken effekt maskering har på latenstiden av de mer fremtredende ABR bølge-V reflekterer endringer i ABR bølge-I amplituden.

Hensikt: Avgjøre om støyindusert CS påvirker ABR bølge V-latenstid ved økende maskering hos dyr, og om det er relatert til individuelle forskjeller i supraterskel temporal lydkoding hos unge individer med normale høreterskler.

Metodevalg: Kvantitativ.

Gjennomføring: De rekrutterte respondenter med høreterskler <15 dB HL, mellom 250-8000 Hz, med gjennomsnittlig alder på 26,95 år. Testene som ble utført på mennesker var CEOAE, ABR & ITD.

Resultat: Hos deltakerne med mistenkt CS var det observert en forsinket latenstid (latency shift) på ABR-bølgene ved økende støynivåer (maskering), noe som samsvarer med den lave-SR-hypotesen. Resultatene viste at effektene av støy på latenstiden av ABR bølge-V kan indikere perseptuell temporal sensitivitet. De fant ut at endringer i latensskiftet potensielt kan implisere endringer i responsen fra de auditive nervefibrene.

Diskusjon: Resultatene antyder at målingen av effektene av støy på ABR bølge-V latenstid kan benyttes for å diagnostisere CS hos mennesker. Endringer hos normalthørende lyttere, både når det gjelder perseptuelle evner og reduksjon i latenstid, kan reflektere ulik grad av tap av auditive nervefibre. I motsetning til den absolutte ABR peak amplituden og latenstid analysen, hvor store individuelle faktorer forekommer, fant de ut at de relative endringene i latenstiden i støy kan være et robust mål for HHL.

Artikkel VII

Forfatter Mepani, Kirk, Hancock, Bennett, de Gruttola, Liberman, Maison (2020).

Tittel: Middle Ear Muscle Reflex and Word Recognition in "Normal-Hearing" Adults: Evidence for cochlear synaptopathy?

Deltakere: 165 subjekter; 93 kvinner og 72 menn (18-63 år).

Handling: Artikkelen omhandler MEMR, og om disse målingene kan fungere for å vurdere den perifere hørselsfunksjonen, for å forutsi vanskene menneskelige individer opplever med å høre i vanskelige lytteforhold.

Hensikt: Vurderer nytteverdien av MEMR for å vurdere CS hos mennesker, ved å sammenligne målingene med ECochG og samtidig ta hensyn til taleoppfattelsen.

Metodevalg: Kvantitativ.

Gjennomføring: Forfatterne rekrutterte individer mellom 18-63 år, med høreterskler ved ≤ 25 dB HL, mellom 250-8000 Hz. Målingene som ble utført var rentoneaudiometri, DPOAE, MEMR, taleaudiometri & ECochG.

Resultat: Det ble funnet flere korrelasjoner mellom MEMR, ECochG og taleoppfattelse ved taleaudiometri. Målingene ble i utgangspunktet ikke sett på hver for seg, men som samlede testresultater, for å potensielt kunne indikere CS. Resultatene viser at målingene kan muligens være nyttige å benytte i kombinasjon med hverandre, for å undersøke nevral degenerering over tid.

Diskusjon: Resultatene tyder på at det eksisterer signifikante perifere faktorer som påvirker taleoppfattelsen forståelsen i vanskelige lyttesituasjoner, som ikke oppdages ved DPOAE eller rentoneaudiometri. Om disse påvirkningsfaktorene kommer av tilstedeværelse av CS er for tidlig å konkludere med, men resultatene kan potensielt indikere at påvirkningsfaktorene befinner seg i cochlea.

Artikkel VIII

Forfatter: Prendergast, Couth, Millman, Guest, Kluk, Munro, Plack (2019).

Tittel: Effects of Age and Noise Exposure on Proxy Measures of cochlear synaptopathy.

Deltakere: 156 deltakere.

Handling: Artikkelen handler om hvilke separate effekter aldring og støyeksponering vil ha på de indikative målingene for CS, om det er mulig å skille disse effektene fra hverandre.

Hensikt: Evaluere hvilke påvirkningsfaktorer aldring og støyeksponering utgjør på de utprøvde målingene.

Metodevalg: Kvantitativ.

Gjennomføring: Unge respondenter fra en tidligere datasamling (Prendergast et al., 2017a, b) ble inkludert i studien samt 33 nye, eldre respondenter (gjennomsnittlig alder: 44,81). Alle respondentene hadde høreterskler innenfor 25 dB HL opp til 4 kHz, og innenfor 35 dB HL ved de øvrige frekvensene opp til 8 kHz. Testene som ble utført var rentoneaudiometri, taleaudiometri, ABR, FFR, IPD & AMD.

Resultat: Både alder og støyeksponering viste seg å være signifikante prediktorer for DTT, hvor prestasjonen økte ved økende aldring og støy (i motsetning til hypotesen). Aldring var også en signifikant prediktor for AMD-tersklene, på samme måte som DTT. Disse resultatene stemmer ikke overens med de forventede effektene av CS. De andre målingene viste ingen signifikante forskjeller mellom gruppene.

Diskusjon: Ingen av resultatene var konsistente med hypotesen om hvordan CS manifestiserer seg hos mennesker. Dette tyder på at konsekvensene av CS er vanskelige å fange opp. Videre mener forfatterne at antakelsen om CS og de aktuelle testene som er utført i arbeidet rundt CS bør utfordres.

Artikkel IX

Forfatter: Prendergast, Guest, Munro, Kluk, Léger, Hall, Heinz & Plack (2017a).

Tittel: Effects of noise exposure on young adults with normal audiograms I: Electrophysiology.

Deltakere: 126 deltakere.

Handling: Artikkelen handler om hvilke effekter støyeksponering utgjør hos unge mennesker med normale rentoneaudiogrammer, og undersøker prevalensen av en eventuell CS.

Hensikt: Hensikten var å finne ut om støy-indusert CS er prevalent hos unge voksne mennesker med normal audiometrisk hørsel.

Metodevalg: Kvantitativ.

Gjennomføring: Forfatterne rekrutterte respondenter i alderen 18-36, med normale høreterskler mellom 500-8000 Hz. For å estimere støyeksponeringshistorien til respondentene ble det benyttet et spørreskjema; som ble anvendt for å dele respondentene inn i to grupper. Målingene som ble utført var rentoneaudiometri, ABR & FFR.

Resultat: Det ble ikke funnet noen signifikante resultater ved noen av målingene, som var konsistent med hypotesen om CS. Disse resultatene indikerer at det er vanskelig å finne en sammenheng mellom de aktuelle målingene og CS, og dataene støtter ikke hypotesen om at CS varierer som en funksjon av støyeksponering ilt. livet.

Diskusjon: Det kan være flere ulike årsaker til de manglende resultatene som potensielt kunne indikere CS. En mulighet kan være at CS ikke er prevalent hos unge voksne med normale høreterskler. Det kan også være at målingene som er benyttet ikke har vært sensitive nok for å kunne indikere CS. Det kan også hende at støyeksponerings-mengden som er satt for å definere risiko- og kontrollgruppen, ikke er konsistent med mengden som kreves for å danne CS.

Artikkel X

Forfatter: Prendergast, Millman, Guest, Munro, Kluk, Dewey, Hall, Heinz & Plack (2017b).

Tittel: Effects of noise exposure on young adults with normal audiograms II: Behavioral measures.

Deltakere: 138 deltakere.

Handling: Artikkelen handler om hvilke effekter støyeksponering kan utgjøre på psykoakustiske målinger, hos unge mennesker med normale rentoneaudiogrammer, og om disse effektene kan indikere CS.

Hensikt: Fastslå om prestasjonen på en rekke psykoakustiske målinger varierer som en funksjon av støyeksponering i løpet av livet (hos unge lyttere med normale høreterskler), og om resultatene potensielt kan indikere CS.

Metodevalg: Kvantitativ.

Gjennomføring: Respondentene som ble inkludert hadde høreterskler <25 dB HL ved frekvensene 250-8000 Hz, og var i alderen 18-36 år. Støyeksponeringen ilt. livet ble estimert ved å benytte et strukturert intervju; hvor respondentene deretter ble delt inn i to grupper. Målingene som ble utført var rentoneaudiometri, taleaudiometri, AMD, IPD, FDL, IDL, CON & LOC.

Resultat: Ingen av testene ga noen signifikante resultater som kunne indikere at støyindusert CS er relatert til signifikante perseptuelle vansker hos unge individer med normale høreterskler.

Diskusjon: Det er mulig at effektene av støyindusert CS kun er målbare hos mennesker med ekstrem støyeksponering, og at disse effektene opptrer samtidig som tap av audiometrisk hørsel. Det kan ha vært flere potensielle feilkilder til resultatene, men de gir klare indikasjoner på at effekter av CS er vanskelig å observere hos unge med normale audiogram.

VEDLEGG II: Korrespondanse for gjengivelse av figur 2

Vedlagt ligger korrespondanse for gjengivelse av figur 2 (F. McCabe, personlig kommunikasjon, 2. april 2020).

one.com E-post Kalender Kontakter Innstillinger caroline@fossegruppen.no Norsk Logg av

Permission to reuse image
2. april 2020 | 10:37 | 63 KB

Fra:
Francesca McCabe

Til:
caroline@fossegruppen.no

Dear Caroline,

Many thanks for your email regarding the use of Figure 2 from Prof Plack's article on hidden hearing loss.

I contacted Prof Plack and he has confirmed he is happy for you to reuse the illustration. We only request that you include full reference info for the article.

Best of luck with your thesis!

Kind regards,
Francesca

Website Form from ENT & Audiology News: Contact Us was submitted.
Here are the details.

Name
Caroline Fosse

Organisation
Norwegian University of Science and Technology

Email
caroline@fossegruppen.no

Selected areas of enquiry
General information


Message
Hi,

I am currently working on my bachelor thesis and was wondering if I could reuse the illustration "Table 2" in the article "Hidden hearing loss in humans" by Chris Plack in the ENT & AUDIOLOGY NEWS VOLUME 27 ISSUE 1 MARCH/APRIL 2018.

Looking forward to hearing from you.

Best Regards,

Caroline Fosse

 **Francesca McCabe**
Editorial Coordinator
Pinpoint Scotland Ltd
Award Winning Publishers
9 Gayfield Square, Edinburgh, EH1 3NT, UK
d: +44 (0)131 322 5985

f: +44 (0)131 557 4701
e: francesca@pinpoint-scotland.com

