

KLINISCHE BEVINDINGEN BIJ PATIËNTEN MET OORSUIZEN

KLINISCHE BEVINDINGEN BIJ PATIËNTEN MET OORSUIZEN — J.H. HULSHOF



J.H. Hulshof

KLINISCHE BEVINDINGEN BIJ PATIËNTEN MET OORSUIZEN

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR
IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT
TE LEIDEN, OP GEZAG VAN DERECTOR MAGNIFICUS
DR. A.A.H. KASSENAAR, HOOGLERAAR IN DE
FACULTEIT DER GENEESKUNDE, VOLGENS BESLUIT
VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN TE VERDEDIGEN
OP DONDERDAG 18 APRIL 1985 TE KLOKKE 16.15 UUR

DOOR

JAN HERMEN HULSHOF

GEBOREN TE JOHANNESBURG (ZUID AFRIKA) IN
1951

1985

DRUKKERIJ J.H. PASMANS B.V., 's-GRAVENHAGE

Promotiecommissie:

Promotor: Prof. Dr. P.H. Schmidt
Co-promotor: Dr. P. Vermeij
Referent: Prof. Dr. H.A.C. Kamphuisen
Overige leden: Prof. Dr. J.J. Grote
Prof. Dr. J.A. Oosterhuis

Het in dit proefschrift beschreven onderzoek werd verricht in de afdeling Keel-, neus- en oorheelkunde van het Academisch Ziekenhuis te Leiden. De statistische analyses werden verricht door Dr. Th. Stijnen, afdeling Medische Statistiek. De ECG's werden beoordeeld door G.P. Molhoek, destijds afdeling Cardiologie. De nicotinezuurbepalingen werden verricht in het instituut CIVO, Toxicologie en Voeding, TNO te Zeist. De overige bloedserumbepalingen werden verricht door Mej. N.D. Smit onder leiding van Dr. P. Vermeij in het Laboratorium voor Toxicologie AZL. Het manuscript werd getypt door Mevr. V.M.T. van Loon-Majoor en Mej. J.E.E. Pikart. De figuren werden getekend door J.J. Magdelijns en J. van Leeuwen van de audiovisuele dienst van het AZL. Omslag: B. v.d. Lans. Het proefschrift werd gedrukt met financiële steun van Janssen Pharmaceutica b.v. Goirle.

*Aan Regine,
onze ouders en
onze kinderen*

INHOUDSOPGAVE

Hoofdstuk I: INLEIDING	7
------------------------	---

LITERATUUROVERZICHT

Hoofdstuk II: DE PATHOGENESE VAN TINNITUS	9
1. Inleiding	9
2. De diagnostische waarde van het onderdrukkend effect van lidocaine	10
3. Theorieën voor het tinnitusonderdrukkend effect van electrostimulatie van de cochlea	10
4. Discussie	11
Hoofdstuk III: BEHANDELINGSVORMEN	14
1. Inleiding	14
2. Behandeling van lichaamsgeluiden	14
2.1. Vasculaire geluiden	14
2.2. Geluid ten gevolge van onwillekeurige spiercontracties	16
2.3. Geluid ten gevolge van een open buis van Eustachius	18
2.4. Geluid ten gevolge van kaakgewrichtsafwijkingen	19
3. Medicamenteuze behandeling van tinnitus	19
3.1. Vasodilatoria	19
3.2. Vitaminen	20
3.3. Intraveneus toedienbare locaalanaesthetica	20
3.4. Oraal toedienbare lidocaine analoge stoffen	21
3.5. Anticonvulsiva	22
4. Het maskeren van tinnitus	24
4.1. Methoden van maskering	24
4.2. Residual inhibition	25
4.3. Het aanmeten van een hoortoestel ter maskering van tinnitus	25
4.4. Het aanmeten van een maskeertoestel	26
4.5. Resultaten van toepassing van maskeertoestellen	27
4.6. Het aanmeten van een tinnitusinstrument	28
4.7. Discussie	29
5. Operatieve behandeling van tinnitus	30
5.1. Destructie van perifere auditieve en vestibulaire organen	30
5.2. Discussie	32
5.3. Cervicale sympatische blokkade	32
5.4. Tympanosympathectomie	33

6. Electriche suppressie van tinnitus	34
6.1. Studies en resultaten	34
6.2. Discussie	35
7. Psychische beïnvloeding van patiënten met tinnitus	35
7.1. Explicatie, geruststelling en begrip	36
7.2. Biofeedbackbehandeling	36
8. Samenvatting en conclusies	39

EIGEN ONDERZOEK

Hoofdstuk IV: EEN HINDERLIJK GELUID IN OOR OF HOOFD BIJ 118 PATIËNTEN	45
1. Inleiding	45
2. Zes patiënten met lichaamsgeluiden	46
3. Honderdtwaalf patiënten met tinnitus	46
3.1. Methode	46
3.2. Resultaten en discussie	48
3.2.1. Anamnese	48
3.2.2. Onderzoek	53
3.2.3. Het verband tussen gevonden afwijkingen en de klacht tinnitus	58
3.2.4. Tinnitus bij patiënten met een normaal gehoor	59
3.2.5. Audiometrische tinnitusanalyse	60
4. Samenvatting en conclusies	68

Hoofdstuk V: ONDERZOEK NAAR MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VAN TINNITUS	73
1. Inleiding	73
2. Het effect op tinnitus van intraveneus toegediend lidocaine HCl	76
2.1. Methode	76
2.2. Resultaten	77
2.3. Discussie	78
2.4. De lidocainetest	79
2.5. Discussie	80
3. Bepaling van de optimale dosis van tocainide HCl per os bij de behandeling van tinnitus	81
3.1. Methode	81
3.2. Resultaten	82
3.3. Discussie	85

4. Het effect van nicotinezuuramide, carbamazepine en tocainide op tinnitus in vergelijking met een placebo	87
4.1. Methode	87
4.2. Resultaten	88
4.3. Discussie	90
4.4. De waarde van nicotinezuuramide bij de behandeling van tinnitus	92
5. De waarde van carbamazepine bij de behandeling van tinnitus	92
6. De waarde van tocainide HCl bij de behandeling van tinnitus	94

Hoofdstuk VI: CLASSIFICATIE VAN HINDERLIJKE GELUIDEN IN OOR OF HOOFD	98
1. Inleiding	98
2. Discussie	99
3. Een nieuwe classificatie van hinderlijke geluiden in oor of hoofd	100
Hoofdstuk VII: TINNITUS EN LICHAAMSGELUIDEN IN DE PRAKTIJK; SAMENVATTING EN CONCLUSIES	103
APPENDIX Statistische analyse	107
SUMMARY	109
CURRICULUM VITAE	112

Omslag: In deze ets uit "Los Caprichos" drukt F. Goya zijn eigen beleving van tinnitus uit.

Hoofdstuk I

INLEIDING

Voor een doelmatige behandeling van patienten die klagen over een hinderlijk geluid in oor of hoofd en een zinvolle vergelijking van onderzoeksresultaten is een duidelijke definiëring van begrippen wenselijk.

In het spraakgebruik wordt de klacht vaak "oorsuizen" genoemd. Deze term is verwarrend, daar het in de meeste gevallen niet om een geluid met een suizend karakter gaat. Ook wordt het geluid in een groot deel der gevallen niet in het oor maar in het hoofd waargenomen. In de vakliteratuur wordt het symptoom aangeduid als "tinnitus". Tijdens het Tinnitus Symposium (Ciba Foundation) in Londen (1981)¹ werd een definitie van tinnitus vastgesteld: "Tinnitus is een geluidssensatie, die niet wordt voortgebracht door gelijktijdig aangeboden mechanoacoustische of elektrische signalen".

Geluiden die worden voortgebracht door het oor of andere delen van het lichaam welke al of niet door de onderzoeker kunnen worden waargenomen, worden in deze definitie uitgesloten. De termen objectieve tinnitus,⁷ vibratoire tinnitus³ en extrinsieke tinnitus² worden hiermee obsoleet verklaard. Ook de beschreven vorm van tinnitus, waarbij het geluid wel door de onderzoeker doch niet door de patient zelf kan worden waargenomen,^{4,5} valt buiten deze definitie.

Hinderlijke geluiden, die door delen van het lichaam zelf worden voortgebracht zou men "lichaamsgeluiden" ("somatosounds") kunnen noemen. Dit kunnen vaatgeruisen, myoclonische tikken, nasofaryngeale geluiden door een open buis van Eustachius en mogelijk waarneembare spontane acoustische emissies uit het oor zijn.

Zoals uit het verdere onderzoek zal blijken is er in het overgrote deel van de gevallen sprake van tinnitus (ongeveer 95%) en zijn hinderlijke lichaams-geluiden betrekkelijk zeldzaam. In deze studie zal het symptoom dan ook worden aangeduid met tinnitus. Als er lichaamsgeluiden bedoeld worden, wordt dit expliciet vermeld.

Bij het behandelen van patienten met een hinderlijk geluid in oor of hoofd doen zich in de praktijk veel problemen voor. Deze problemen vinden hun oorsprong in het feit dat er geen inzicht bestaat in de pathofysiologische mechanismen waardoor deze klachten ontstaan. Een overzicht van de

belangrijkste theorieën die hierover zijn geformuleerd wordt gegeven in hoofdstuk II. Geen van deze theoretische modellen biedt echter duidelijke aanwijzingen voor de behandeling. Hierdoor worden, meestal met weinig succes, vele vormen van behandeling toegepast.

In hoofdstuk III worden de belangrijkste therapie-vormen beschreven.

De doelstelling van het eigen onderzoek is het opstellen van een zinvol schema voor de diagnostiek, het onderzoeken van de waarde van enkele geneesmiddelen en het opstellen van een klinisch bruikbare classificatie van oorsuizen.

Bij patiënten met een hinderlijk geluid in oor of hoofd kunnen ziekteprocessen rond het oor gevonden worden. Meestal is het niet zeker of er een verband bestaat tussen het ziekteproces en het hinderlijk geluid. Dit maakt ook de diagnostiek van deze patiënten gecompliceerd. Tussen juni 1981 en juni 1983 werden 118 patiënten met een hinderlijk geluid in het oor of hoofd uitvoerig onderzocht. De waarde van verschillende testen voor deze klacht werd bestudeerd en beschreven in hoofdstuk IV.

De behandeling van tinnitus is tot nu toe symptomatisch. Het meest succesvol is de intraveneuze toediening van lidocaine (82% succes).^{6,8} De korte duur van het effect maakt deze behandeling echter weinig zinvol. Ook de behandeling met maskering lijkt veelbelovend (40% succes).⁹ In dit onderzoek hebben wij ons beperkt tot de farmacotherapeutische behandeling. In hoofdstuk V worden de belangrijkste medicamenten in een dubbelblind onderzoek geëvalueerd.

Het belang van een classificatie voor deze symptomen wordt in hoofdstuk VI besproken. Een voor de kliniek nieuw ontworpen classificatie wordt gepresenteerd.

Literatuur

1. Anonymus. Definition and classification of tinnitus. In: Tinnitus, Pitman Books London (Ciba Found. Symp. 85), 1981; pp 300-2.
2. Atkinson M. Tinnitus aurium. Arch Otolaryngol 1947; 45: 68-75.
3. Fowler EP. Head noises in normal and disordered ears. Arch Otolaryngol 1944; 39: 498-503.
4. Gianville JD, Coles RRA, Sullivan BM. A family with high tonal objective tinnitus. J Laryng Otol 1971; 85: 1-10.
5. Huizing EH, Spoor A. An unusual type of tinnitus. Arch Otolaryngol 1973; 98: 134-6.
6. Israel JM, Connelly JS, McTigue ST, Brummett RE, Brown J. Lidocaine in the treatment of tinnitus aurium. Arch Otolaryngol 1982; 180: 471-3.
7. Kafka MM. Tinnitus aurium. Laryngoscope 1934; 64: 515-34.
8. Martin FW, Colman BH. Tinnitus: a double-blind cross-over controlled trial to evaluate the use of lignocaine. Clin Otolaryngol Allied Sci (Oxf.) 1980; 5: 3-11.
9. Schleuning AJ, Johnson RM, Vernon JA. Evaluation of a tinnitus masking program: a follow-up study of 598 patients. Ear and Hearing 1980; 1: 71-4.

Hoofdstuk II

DE PATHOGENESE VAN TINNITUS

II.1. Inleiding

In de literatuur worden veel theoretische beschouwingen gewijd aan de pathogenese van tinnitus. Vele daarvan kunnen zelfs een milde toets der kritiek niet doorstaan. Slechts twee van de belangrijkste theorieën worden hier besproken, namelijk de stereocilia dysfunctietheorie^{2,3} en de theorie, dat tinnitus veroorzaakt kan worden door acoustische emissie uit de cochlea.^{12,13}

Tonndorf^{2,3} stelt dat tinnitus veroorzaakt kan worden door een dysfunctie van de stereocilia van de haarcellen in de cochlea. De stereocilia kunnen pathologisch veranderd zijn.^{2,9,10} Door deze veranderingen kan het contact van de cilia met de tectoriaalmembraan gedeeltelijk verbroken worden. Aangetoond werd, dat het geheel of gedeeltelijk verbreken van het contact van cilia en tectoriaalmembraan een toename van de invloed van de Brownse beweging van de endolymfe moleculen op de haarcellen veroorzaakt.⁷ Door deze toename zou een geluidssensatie (tinnitus) kunnen ontstaan.

Sinds de ontdekking van acoustische emissies uit de cochlea^{12,13} wordt onderzocht of deze tot tinnitus aanleiding kunnen geven. Met behulp van een microfoon in de gehoorgang kunnen twee typen acoustische emissies worden geregistreerd: 1. een toon van korte duur volgend op een geluids-stimulus¹²; de "Kemp-echo", die kan worden opgewekt in normale oren en waarschijnlijk een uiting is van een normale cochleafunctie; 2. een continue zuivere toon zonder voorafgaande stimulus.¹³ De laatste wordt niet in elk oor geregistreerd. In sommige oren kunnen meerdere tonen van verschillende frequenties worden gemeten. Er worden incidenteel gevallen vermeld, waarbij de gemeten toon vrijwel overeenkomt met de tinnitus van de patient. In vrijwel alle gevallen echter wordt het in de gehoorgang waargenomen geluid niet door de patient zelf gehoord. Er lijkt geen relatie te bestaan met tinnitus.^{25,26}

Bij de symptomatische behandeling van tinnitus is een aantal bevestigingen gedaan, waarvoor men tot op heden geen verklaring heeft, maar die misschien van nut kunnen zijn bij het onderzoek naar de pathogenese van tinnitus. De twee belangrijkste bevindingen op dit gebied zijn het tinnitus-

onderdrukkend effect van intraveneus toegediend lidocaine en het tinnitus-onderdrukkend effect van electrostimulatie van de cochlea.

II.2. *De diagnostische waarde van het tinnitusonderdrukkend effect van lidocaine*

Zoals in hoofdstuk III en V wordt beschreven en bestudeerd, heeft intraveneus toegediend lidocaine een sterk tinnitusonderdrukkend effect. Over het effect van lidocaine in andere neuronale systemen zijn verschillende studies verricht, bijvoorbeeld bij locale verdoving, bij epileptiforme aanvallen,¹ bij postherpetische neuralgie⁸ en bij pijn van centrale aard.¹⁷

Enkele onderzoekers veronderstellen,^{17,20} dat lidocaine tinnitus onderdrukt door op centraal niveau neurale prikkelvoortplanting te remmen. Dit berust op de mening, dat lidocaine bij andere neurologische afwijkingen werkzaam is op centraal niveau en op enkele overeenkomsten in anatomie van de centrale auditieve banen en centrale pijnbanen. Deze argumentatie is echter volstrekt onvoldoende. Meer fundamenteel onderzoek van de groep van Lyttkens wijst erop dat het tinnitus-onderdrukkend effect van lidocaine niet op centraal niveau plaatsvindt, maar perifeer in de cochlea.^{15,16} Zij tonen aan dat een quaternair ammonium derivaat van lidocaine, het QX-572, bij intraveneuze toediening hetzelfde effect op tinnitus heeft als intraveneus toegediend lidocaine. Daar een quaternaire ammoniumverbinding niet door de bloed-hersenverbinding kan dringen wordt geconcludeerd, dat de werking van QX-572 en dus waarschijnlijk ook van lidocaine perifeer gelegen is. Een ander argument voor de werking in de cochlea van lidocaine is de aangetoonde accumulatie van deze stof na intraveneuze toediening in de modiulus cochleae.^{5,15}

II.3. *Theorieën voor het tinnitusonderdrukkend effect van electrostimulatie van de cochlea*

Bij electrostimulatie van de cochlea waarbij de anode op het ronde venster wordt geplaatst, blijkt bij 60% van de patiënten de tinnitus te verminderen of verdwijnen.¹⁹ Dit is alleen het geval als de tinnitus is gelocaliseerd in het gestimuleerde oor. Contralateraal en in het hoofd gelocaliseerde tinnitus is ongevoelig voor electrostimulatie. Het mechanisme van deze bevinding is onbegrepen. Mogelijk zijn er overeenkomsten tussen dit effect en het effect van electrostimulatie bij pijnsyndromen.

Deze electrostimulatie bij pijnsyndromen werd bestudeerd door Wall en

Sweet.²⁴ Bij patiënten met een chronisch pijnsyndroom kon vermindering van de pijn worden bereikt door electrostimulatie van perifere zenuwen. Hierdoor werd transcutane zenuwstimulatie als symptomatische behandeling van pijn toepasbaar. Deze behandeling vindt zijn grondslag in de in 1965 geformuleerde "poort-theorie" over pijnmechanismen.¹⁸ Dit model gaat ervan uit dat er in de efferente sensibele zenuwvezels 3 subgroepen voorkomen: een dikvezelig ($A\alpha$) en een dunvezelig ($A\delta$ en C) systeem met respectievelijk een lage en een hoge prikkelrempel voor uitwendige invloeden. Zoals in Figuur II.1 schematisch wordt weergegeven convergeren beide systemen in de substantia gelatinosa, waar ze elkaar beïnvloeden. De dikke $A\alpha$ vezels remmen presynaptisch de prikkeloverdracht van de dunne $A\delta$ vezels en C vezels naar de opstijgende pijnbanen in de achterhoorn. De remming wordt doorbroken bij een massale impulsactiviteit van de $A\delta$ en C vezels waardoor men pijn gaat voelen. Het blijkt, dat men de dikke $A\alpha$ vezels selectief kan prikkelen, afhankelijk van de intensiteit van de prikkel. Presynaptische inhibitie treedt dan op en de overdracht van prikkels via $A\delta$ en C vezels wordt geremd.

II.4. *Discussie*

Met uitzondering van de stereocilia dysfunctie theorie,²³ wordt in geen van de geformuleerde theorieën over het pathofysiologische mechanisme van tinnitus duidelijk het verband aangegeven tussen een afwijking in het oor of het hoofd en een hyperactiviteit in het acoustisch centrum van de cortex. Ook een verband tussen cochleaire emissies en tinnitus is niet aangetoond.^{25,26}

Over een verklaring voor het tinnitusonderdrukkend effect van lidocaine is de literatuur niet eensluidend. Voor een veronderstelde centrale werking in de reticulare formatie^{17,20} worden geen argumenten aangevoerd doch slechts analogieën. De veronderstelde perifere werking van lidocaine in de cochlea^{5,15,16} is wel beargumenteerd. Een bijdrage tot begrip van het pathofysiologische mechanisme van tinnitus hebben deze gegevens nog niet geleverd.

De electrostimulatie van de cochlea als behandelingsmethode voor tinnitus is mogelijk vergelijkbaar met de electrostimulatie bij pijnsyndromen. Op grond hiervan wordt een poortmechanisme in het auditieve systeem verondersteld.³ Er zijn echter belangrijke verschillen die een dergelijke veronderstelling niet zonder meer rechtvaardigen. In diereperimenten met normale cochlea's is aangetoond, dat afhankelijk van de polariteit electrostimulatie de spontane ontladingsfrequentie van indivi-

dule vezels van de gehoorzenuw kan verhogen of verlagen.^{14,21,22} Het is mogelijk dat electrostimulatie de in de normale cochlea bestaande gelijkspanning van ongeveer 150 mV zodanig beïnvloedt, dat hierdoor ongecontroleerde ontladingen van zenuwvezels en daardoor ruis ontstaat. Het verschil in effect, dat wordt bereikt bij het omdraaien van de polariteit past in deze veronderstelling. Deze bevindingen steunen de poorttheorie in het auditieve systeem niet, omdat het mechanisme van de poorttheorie afhankelijk is van de stimulus intensiteit en niet van de polariteit. Daarnaast is de localisatie, waar de poortcontrole zou plaatsvinden, onduidelijk.

De meeste van deze theorieën kunnen bij de mens niet getest worden. Voor dierexperimenteel onderzoek zijn verschillende modellen ontworpen.^{4,6,11} Bij deze modellen worden proefdieren blootgesteld aan invloeden, die bij de mens de tinnitus kunnen veroorzaken, bijvoorbeeld langdurig lawaai of hoge doses ototoxische medicamenten. Bij al deze modellen blijft het bezwaar dat men niet zeker weet of er tinnitus is.

Kennis van de pathogenese van een symptoom of ziektebeeld zou de basis kunnen zijn voor diagnostiek en therapie. Deze kennis is bij tinnitus echter gebrekkig. Naar de huidige stand van zaken levert het klinisch onderzoek naar behandelingsmethoden van tinnitus (lidocaine en electrostimulatie) meer gegevens op voor het fundamentele onderzoek dan omgekeerd.

Literatuur

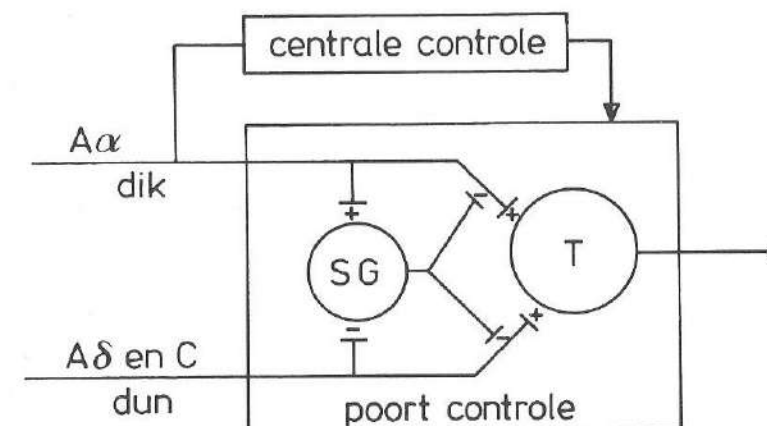
- Bernhard CG, Bohm E. On the central effects of xylocain with special reference to its influence on epileptic phenomena. Acta Phys Scand 1954; Suppl 114: 5-6.
- Bredberg G, Ades HW, Engström H. Scanning electron microscopy of the normal and pathologically altered organ of Corti. Acta Otolaryngol 1972; Suppl 301: 3.
- Donaldson I. Tegretol: a double-blind trial in tinnitus. J Laryngol Otol 1978; 95: 947-51.
- Durrant JD. Animal model tinnitus: theoretical considerations. Persoonlijke mededeling (1983).
- Englesson S, Larson B, Lundquist NG, Lyttkens L, Stahle J. Accumulations of ¹⁴C lidocaine in the inner ear. Acta Otolaryngol 1976; 82: 297-300.
- Evans EF, Wilson JP, Borerwe TA. Animal models of tinnitus. In: Tinnitus, Pitman Books, London (Ciba Found. Symp. 85) 1981; pp 108-29.
- Harris GG. Brownian motion in the cochlear partition. J Ac Soc Am 1967; 44: 176.
- Hatangi VS, Boas RA, Richards EG. In: Advances in pain research and therapy. Ed Bornica. Raven Press, New York, 1976; pp 583-7.
- Hilding AC. Studies on the otic labyrinth. Ann Otol Rhinol Laryngol 1953; 62: 470-6.
- Hunter-Duvar IM. Morphology of the normal and the acoustically damaged cochlea. Scanning Electron Microscopy 1977; 2: 471.
- Kauer JS, Nemitz JW, Sasaki CT. Tinnitus aurium: fact or fancy. Laryngoscope 1982; 92: 1401-7.
- Kemp D. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. J Ac Soc Am 1978; 64: 1386-91.
- Kemp D. Evidence of mechanical non-linearity and frequency selective wave amplification in the cochlea. Arch Otolaryngol 1979; 224: 37-45.

- Konishi T, Teas DC, Wernick JS. Effects of electrical current applied to cochlear partition on discharges in individual auditory nerve fibers. J Ac Soc Am 1970; 6: 1519-26.
- Lyttkens L, Larsson B, Göller H, Englesson S, Stahle J. Melanin capacity to accumulate drugs in the internal ear. Acta Otolaryngol 1979; 88: 61-73.
- Lyttkens L, Larsson B, Wästerström SA. Local anaesthetics and tinnitus. ORL 1984; 46: 17-23.
- Melding PS, Goodey RJ, Thorne PR. The use of intravenous lignocaine in the diagnosis and treatment of tinnitus. J Laryngol Otol 1978; 92: 115-21.
- Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. Science 1965; 150: 971-9.
- Portmann M, Aran JM, Nègrevergne M, Cazals Y. Electrical stimulation of the ear: clinical applications. Ann Otol Rhinol Laryngol 1983; 92: 621-2.
- Shea JJ, Emmett JR, Orchik DJ, Mays K, Webb W. Medical treatment of tinnitus. Ann Otol Rhinol Laryngol 1981; 90: 601-9.
- Tasaki I. Nerve impulses in individual auditory nerve fibers of guinea pig. J Neurophysiol 1954; 17: 97-122.
- Teas DC, Konishi T, Wernick JS. Effects of electrical current applied to cochlear partition on discharges in individual auditory nerve fibers. J Ac Soc Am 1970; 6: 1527-37.
- Tonndorf J. Stereociliary dysfunction, a cause of sensory hearing loss, recruitment, poor speech discrimination and tinnitus. Acta Otolaryngol 1981; 91: 469-79.
- Wall PD, Sweet WH. Temporary abolition of pain in man. Science 1967; 155: 108-9.
- Wilson JP. Evidence for a cochlear origin for acoustic re-emissions, threshold fine structure and tonal tinnitus. Hearing Res 1980; 2: 233-52.
- Zurek PM. Spontaneous narrow band acoustic signals emitted by human ears. J Ac Soc Am 1981; 69: 514-23.

"Klinische bevindingen bij patiënten met oorsuizen"

Proefschrift J.H. Hulshof

Addendum pagina 11



Figuur 11.1. De "Poorttheorie" in schema volgens Melzack en Wall (1965). Excitatie en inhibitie worden respectievelijk met + en - aangegeven. SG = substantia gelatinosa. T = transmissiecel, een oorsprong van een opstijgende pijnbaan.

Hoofdstuk III

DE BEHANDELING VAN HINDERLIJKE GELUIDEN IN OOR OF HOOFD

III.1. Inleiding

Het meest toegankelijk voor therapie zijn de lichaamsgeluiden, die meestal door de onderzoeker kunnen worden waargenomen. De behandeling van de verschillende beelden, waarbij deze klachten optreden wordt beschreven.

Tinnitus blijkt veel minder dan lichaamsgeluiden toegankelijk te zijn voor therapie, zoals blijkt uit de vele vormen van behandeling die zijn beschreven. De belangrijkste methoden in de literatuur vermeld voor de behandeling van tinnitus worden hier beschreven. Zij zijn in vijf groepen te onderscheiden: de medicamenteuze therapie, maskeringstechnieken, chirurgische behandeling, electrostimulatie en psychische beïnvloeding.

III.2. Behandeling van lichaamsgeluiden

Onder lichaamsgeluiden, vroeger ook wel objectieve tinnitus genoemd, rangschikt men alle geluid dat wordt voortgebracht door het lichaam en dat luid genoeg is om tot het bewustzijn door te dringen.¹²⁷ Vergeleken met het aantal patiënten met tinnitus is de groep patiënten met klachten van lichaamsgeluiden erg klein.³⁷

De meest belangrijke oorzaken zijn vasculaire en musculaire afwijkingen, de open buis van Eustachius en afwijkingen van het kaakgewricht.

Daar er met name in deze groep enige voor behandeling toegankelijke oorzaken zijn, moet de diagnostiek bij elke patiënt met tinnitus ook hierop gericht zijn.¹²⁷

III.2.1. Vasculaire geluiden

Van de vier groepen oorzaken van lichaamsgeluiden is die van het vasculaire type het grootst. Zij neemt daarnaast een speciale positie in, daar zij het meeste hinder geven voor de patiënt.⁵⁰ De vasculaire geluiden worden

in twee groepen ingedeeld;⁵⁰ geluid ten gevolge van een afwijking van het arteriële systeem van hoofd of hals en geluid ten gevolge van afwijkingen in de veneuze drainage van het hoofd.

Geluid ten gevolge van arteriële afwijkingen

Het meest komt voor het traumatische arterioveneuze aneurysma in de fossa posterior cranii⁵ en dat van de halsvaten.^{50,85,101} Vaak is er een a.v.-aneurysma van de arteria occipitalis en de sinus transversus, waar talrijke verbindingen tussen bestaan. Minder vaak komen voor: vasculaire anomalieën in de middelste schedelgroeve tussen de arteria meningea media en de sinus petrosa major, fistels in de hals tussen de arteria en vena maxillaris en cerebrale angioma's. Zeldzaam, doch belangrijk, zijn arterioveneuze verbindingen tussen de arteria carotis interna en de sinus cavernosus, welke voorkomen na ernstig hoofdtrauma.¹²⁷

Een andere oorzaak kan zijn carotisstenose door arteriosclerotische plaques. Vasculaire lichaamsgeluiden zijn beschreven als onderdeel van het styloid syndroom.²⁶ Als het geluid pulserend is en unilateraal kan de oorzaak ook een glomus tympanicum tumor zijn.^{41,57}

Behandeling

Een enkelvoudige arterioveneuze verbinding tussen een eindtak van de arteria carotis externa en de sinus transversus kan behandeld worden door ligering van de arteria carotis externa. Daar de malformatie vaak door meerdere arterieën gevoed wordt, treedt na ligering van de belangrijkste bloedtoevoer door ontwikkeling van collaterale circulatie vaak recidief van klachten op.⁵ In het algemeen moet de behandeling bestaan uit opheffen van de shunt waar mogelijk. Met angiografisch onderzoek moet de plaats van de toevoerende vaten vastgesteld worden.

Geluid ten gevolge van veneuze afwijkingen

Deze groep, welke door enkele onderzoekers⁵⁰ essentiële tinnitus wordt genoemd, wordt gekenmerkt door een vrij uniform symptomencomplex en door het feit dat een oorzaak niet is aan te tonen. Er zijn verschillende factoren die wijzen op een veneuze oorzaak in het hoofd-halsgebied. Een lichte druk in de hals of een verandering in de stand van het hoofd kan het geluid doen verdwijnen. De vereiste druk is zo klein, dat een arterie niet kan worden afgesloten. In de regel zal het geluid verdwijnen bij het draaien van

het hoofd in de richting van het aangedane oor, terwijl het bij draaien naar de andere kant blijft of verergert. Deze vorm van lichaamsgeluid is pulserend, synchroon met de hartslag.

Bij een pulserend lichaamsgeluid moet altijd ook aan een veneuze afwijking gedacht worden.⁸⁶ Deze diagnose kan door een weinig belastend onderzoek gesteld worden. Ingrijpende invasieve onderzoeken, zoals angiografie en de bepaling van de optimale plaats om de vena jugularis interna te onderbinden met behulp van het opvoeren van een fogerty katheter in de vena zijn bij een klinisch helder beeld niet nodig. Anderen achten echter een normaal cervicaal arteriogram onmisbaar voor de diagnose om andere geïsoleerde vasculaire afwijkingen uit te sluiten.¹²⁷ Ook achten zij meting van de veneuze O₂-saturatie van belang voor de diagnose.

De logische behandeling van veneuze lichaamsgeluiden, waarbij de klacht onmiddellijk verdwijnt na compressie van de vena jugularis externa, is ligering van deze vene. Vaak treedt kort na de operatie een recidief op door het ontwikkelen van collateralen. Het oblitereren van de sinus sigmoideus zou dan geïndiceerd zijn.²⁹

III.2.2. Geluid ten gevolge van onwillekeurige spiercontracties

Een ritmisch getik dat meestal ook door de onderzoeker kan worden waargenomen, kan veroorzaakt worden door tremor (clonus) van de spieren in en rond het oor. Deze worden geïnnerveerd door verschillende hersenzenuwen. Een clonus kan worden veroorzaakt door een extrapyramidale afwijking, waarbij het cerebellum betrokken is. De beschadiging die veroorzaakt kan worden door bloeding, thrombose, embolie, tumor en abces, veroorzaakt een verminderde inhibitie van de motorische kernen en neuronen van de hersenzenuwen. De beschadigingen liggen in het onderste olijvencomplex, de centrale segmentbaan in de reticulair formatie en het cerebellum.^{20,73,94} Daar de reticulair formatie een multisynaptisch systeem is, kunnen verscheidene kernen in combinatie of apart zijn aangedaan.

Beschadiging in de kernen van de trigeminus en de glossopharyngeus veroorzaken ritmische contracties van het palatum: palatomyoclonus. De motorische kern van de trigeminus kan een clonus van de m. tensor tympani veroorzaken. De kern van de n. facialis kan spasme van de m. stapedius veroorzaken naast hemifaciale spasmen; daarnaast kan de kern van de n. hypoglossus bij beschadiging contracties van de tong teweeg brengen.⁷³ Het meest in de literatuur beschreven is het beeld van de palatomyoclonus met de bijbehorende geluiden: de onwillekeurige ritmische contracties van het palatum molle, waarbij tevens de spieren van de pharynxbogen betrokken

kunnen zijn. Sinds de eerste beschrijving door Politzer in 1862 zijn er meer dan 200 gevallen beschreven.^{24,49,66,73,74,94,96,104,125}

Zoals uiteengezet kunnen de contracties uitgebreid zijn tot de spieren van de larynx, mondbodem, aangezicht, hals en diafragma. De frequentie van de contracties kan liggen tussen 10 en 240 per minuut.⁹⁴

Bij zuiver ritmische contracties wordt veelal een laesie als boven beschreven gevonden. Als het verschijnsel onregelmatig is en bovendien aan het bewustzijn gebonden, wordt een organische afwijking onwaarschijnlijk en moet veeleer aan een psychische oorzaak worden gedacht.¹²⁵

Over de precieze herkomst van het geluid bestaat geen eensluidend oordeel in de literatuur. Verondersteld wordt dat het abrupt scheiden van de aanliggende wanden van de tuba het knappende geluid doet ontstaan.¹²⁵ Volgens anderen zijn er vier mogelijkheden.⁴⁹ Het geluid is afkomstig van 1. de spiercontractie op zichzelf, 2. tractie aan het kraakbeen van de tuba, 3. het dichtslaan van de tubamond en 4. het bewegen van de m. tensor tympani en het effect daarvan op de keten.

Experimenteel onderzoek toont aan dat de klik wordt veroorzaakt door het samenvallen van de tubawallen na relaxatie van de spieren.⁹⁴ Kwee en Struben⁶⁶ delen het voorkomen van palatomyoclonus naar etiologie in: Groep A: mogelijk ten gevolge van intracranieële ontsteking, tumoren en neurosen. Hierbij wordt dikwijls objectieve tinnitus waargenomen. Groep B: meestal ten gevolge van vasculaire afwijkingen in de hersenen. Het komt in het algemeen na het 50ste levensjaar voor. Volgens de auteurs komt de afwijking meer voor dan wordt gezien, daar de bewegingen stoppen als de mond wordt geopend.

Behandeling van de myoclonus

Voor de zeventiger jaren zijn ook voor deze afwijking vele methoden van behandeling geprobeerd. Talrijke medicamenten, waaronder sedativa en spasmolytica werden meestal zonder succes toegepast.⁹⁷ Ook werden warmtebehandelingen, psychotherapie, hypnose,⁹⁴ naast blokkade van het ganglion oticum en tenotomie van de m. tensor tympani geprobeerd. Doornemen van de m. levator veli palatina deed vaak het oortikken ophouden, maar resulteerde in een open buis van Eustachius.

Trommelvliesbuisjes werden met succes geplaatst.^{66,97}

Daar carbamazepine effectief bleek bij de behandeling van verschillende ziekten met paroxysmale motoractiviteit, hebben enkele onderzoekers dit medicament met succes toegepast bij patiënten met palatomyoclonus.^{96,108}

Hazell⁴⁶ behandelde 7 patiënten met palatomyoclonus met succes door het aanmeten van een tinnitusmasker.

III.2.3. *Geluid ten gevolge van een open buis van Eustachius*

In 1853 stelde Toynbee¹¹⁷ voor het eerst dat de buis van Eustachius in normale omstandigheden gesloten is en zich alleen opent tijdens het slikken. De wijd openstaande buis van Eustachius is vanaf dat moment bekend als pathologische toestand. Het beeld is zeldzaam, maar komt toch meer voor dan gewoonlijk wordt verondersteld.⁸³ Hoewel er vele publicaties zijn over de geobstrueerde buis van Eustachius wordt over de open tuba zelden geschreven. De diagnose werd in de Mayo Clinic van 1940 tot 1959 slechts 41 maal gesteld, doch met meer bekendheid met het beeld werd de diagnose van 1960 tot 1966 95 maal gesteld.⁹¹

Er zijn vele factoren genoemd welke tot een open buis van Eustachius aanleiding geven. De meest voorkomende factor is recent gewichtsverlies, dat slechts 2,7 kg hoeft te bedragen.⁹¹ Ook wordt slechte lichamelijke conditie bij ouderdom of chronische ziekten als oorzaak aangegeven.¹³ Tenslotte werd het verband aangetoond tussen zwangerschap en de open tuba.^{82,89,116} Een derde van de vrouwen met een open tuba Eustachii zou een hoog oestrogeengehalte hebben door zwangerschap of anticonceptiva per os.⁹³ Verder werd de afwijking gevonden bij mannen die behandeld werden met oestrogenen in verband met prostaatacarcinoom. Vele andere oorzaken zijn genoemd, zoals adhaesies in de fossa van Rosenmüller en de torus tubaris. De afwijking wordt ook na radiotherapie in de nasopharynx gezien.¹⁰⁶ Bij ongeveer een derde van de patiënten kan geen afwijking gevonden worden.⁹⁵

Behandeling

Voor een persisterende open buis van Eustachius zijn verschillende methoden van behandeling voorgesteld, zoals het penselen van het tubaorificium met zuur en fenol,⁷⁷ insufflatie met een tubacatheter van salicylzuur en boorzuurpoeder,¹³ electrocaustiek van het orificium,⁴² infiltratie van paraffine rond het orificium.¹³² Irrigatie van de neusholten met natriumchloride 0,9% werd gedaan ter verbetering van de atrofische mucosa.¹⁰⁶ Incisie of verwijdering van het kraakbeen in het orificium werd toegepast.^{83,110} Al deze methoden bleken niet succesvol, mede gezien de otitis media met effusie welke dan optrad. Meer succes werd beschreven van injectie met teflonpasta in de voorwand van het orificium.⁹¹ Een elegante techniek is ook de transpositie van de pees van m. tensor veli palatini van lateraal langs de hamulus naar mediaal, waardoor de pees onder minder spanning staat. Het orificium wordt hierdoor minder opengetrokken.¹¹⁵

III.2.4. *Geluid ten gevolge van kaakgewrichtsafwijkingen*

Afwijkingen in het kaakgewricht kunnen bij het kauwen en bij andere bewegingen storende geluiden voortbrengen.⁵⁸ Costen²² maakt bij het beschrijven van het mandibulaire gewrichtsyndroom wel melding van gehoorsverlies en tinnitus, doch vermeldt geen lichaamsgeluiden. Ook in de overige literatuur wordt dit verschijnsel niet verder uitgewerkt.

III.3. *Medicamenteuze behandeling van tinnitus*

Voor de behandeling van tinnitus zijn vele medicamenten gebruikt. De meeste zijn niet effectief gebleken, hoewel er incidenteel positieve berichten zijn, waarvoor echter niet altijd een wetenschappelijk bewijs wordt gepresenteerd.

III.3.1. *Vasodilatantia*

Na de introductie van vasodilatatoire middelen voor de behandeling van M. Menière⁷ werden deze middelen, met name het nicotinezuur en het histamine⁷¹ ook gebruikt voor behandeling van tinnitus. Deze therapie is gebaseerd op de veronderstelling dat perifere vasodilatatie een verbeterde doorstroming van bloed in de cochlea zou geven. Daarnaast werd verondersteld, dat een verbeterde bloedstroom in de cochlea gehoorsverbetering en vermindering van tinnitus geeft.^{7,84} De veronderstelling dat de cochlea beter doorbloed zou worden, berust op een onderzoek, waarin geconcludeerd werd dat nicotinezuur een betere intracraniale doorbloeding geeft.⁶ Deze conclusies werden weerlegd door Scheinberg.¹⁰² Bij dierexperimenteel onderzoek werd geen verandering in de cochleaire circulatie waargenomen na toediening van nicotinezuur.⁵⁹

Flottorp en Wille³² behandelden 22 patiënten met tinnitus met nicotinezuur 1% intraveneus in dagelijks oplopende dosering tot 100 mg per dag. Na deze klinische behandeling volgde orale nicotinezuur medicatie in een dosering van 200 mg per dag. Bij 15 patiënten (68%) werd een goed resultaat bereikt bij deze niet dubbelblind uitgevoerde studie.

Deze resultaten kunnen niet berusten op een verbeterde circulatie in de cochlea.^{59,102} Mede gezien de veelvuldige toepassing van nicotinezuur bij tinnitus is een klinisch onderzoek naar het effect van dit middel op tinnitus in een dubbelblinde opzet gewenst. Een onderzoek naar de werking van nicotinezuuramide wordt beschreven in hoofdstuk V.4.

III.3.2. Vitaminen

In verschillende studies^{2,72} wordt een verband verondersteld tussen gehoorsfunctie en voeding, met name het vitamine A daarin. Parenterale toediening van hoge doses vitamine A aan series patiënten gaf in het grootste deel der patiënten verlichting van tinnitus. In een andere studie¹⁰ konden deze resultaten niet bevestigd worden.

Enige specifieke werking van vitamine A op een beschadigd gehoororgaan is nooit aangetoond. Deze therapie is gebaseerd op het onderzoek van Mellanby⁸¹, die jonge honden voedde met een vitamine A deficient dieet. Degeneratieve veranderingen werden waargenomen in de cochleaire neuronen, in het orgaan van Corti en het neuro-epitheel van de halfcirkelvormige kanalen.

Er werd van uitgegaan dat de degeneratieve afwijkingen reversibel zouden zijn.⁷² Deze veronderstelling werd niet bevestigd door het dierexperimenteel onderzoek van Perlman, die na bevestiging van de resultaten van Mellanby geen reversibiliteit kon aantonen.⁸⁸

Shambaugh en Jennes¹⁰⁷ deden een onderzoek naar het effect van vitamine B₁, thiamine hydrochloride, toen bekend als het "antineuritische" vitamine, op perceptieve doofheid en tinnitus. Zowel in hun literatuurstudie als in hun eigen serie van 5 patiënten werd geen effect van deze stof op tinnitus duidelijk.

III.3.3. Intraveneus toedienbare locaalanaesthetica

In 1935 ontdekte Bárány⁹ het gunstige effect op tinnitus van een injectie procaine hydrochloride in de neusschelp ter verdoving bij intranasale chirurgie. Deze toedieningsweg heeft ongeveer het effect van een intraveneuze injectie. Verschillende onderzoekers hebben daarna deze bevindingen bevestigd. Martin en Colman⁷⁶ evalueerden het effect van intraveneus toegediend lidocaine hydrochloride in een dubbelblind gerandomiseerde cross-over trial bij 34 patiënten. Het effect van een injectie lidocaine hydrochloride in een dosering van 1,5 mg/kg lichaamsgewicht werd vergeleken met dat van een injectie natriumchloride 0.9%. Na statistische bewerking van de resultaten bleek lidocaine hydrochloride effectiever dan een placebo in het onderdrukken van tinnitus, zowel subjectief als bij audiometrische controle. Over veranderingen in de frequentie konden geen uitspraken worden gedaan. De gehoordrempel bleek niet te veranderen bij het toedienen van lidocaine hydrochloride. Israel et al⁶⁰ deden een dubbelblind gecontroleerde, gerandomiseerde cross-over trial bij 26 patiën-

ten, die elk een injectie lidocaine hydrochloride en een injectie natriumchloride 0.9% kregen. In de analyse van de resultaten wordt onderscheid gemaakt tussen die van de eerste en de tweede injectie, daar de patiënt na de eerste injectie mogelijk beïnvloed zou kunnen zijn bij het beoordelen van de effecten van de tweede injectie, gezien de bijwerkingen die optreden bij een injectie lidocaine hydrochloride. Bij beoordeling van de resultaten van alleen de eerste injectie, waarbij deze serie dan beschouwd wordt als een dubbelblind gecontroleerde parallel trial, bleek er een kortdurend onderdrukkend effect op tinnitus van lidocaine hydrochloride.

III.3.4. Oraal toedienbare lidocaine analoge stoffen

Hoewel lidocaine een duidelijk effect heeft op tinnitus, is het in de praktijk niet bruikbaar, omdat het niet per os toegediend kan worden vanwege een snel first pass hepatisch metabolisme. De serum halfwaardetijd is ongeveer 100 minuten.

Gezien de belangrijke farmacotherapeutische rol van lidocaine als een antiarrhythmisch en lokaal anaesthetisch medicament is er veel onderzoek gedaan naar medicijnen met vergelijkbare anti-arrhythmische eigenschappen, die wel per os kunnen worden genomen. Dit werk bracht mexiletine voort⁶⁵ en later tocainide.¹¹² Tocainide wordt goed geabsorbeerd door de darm, waarbij de biologische beschikbaarheid vrijwel 100% is.⁶⁷ De serum halfwaardetijd is ongeveer 15 uur.

McCormick en Thomas⁷⁸ verrichtten een dubbelblind cross-over trial om de waarde op langere termijn van mexiletine te bepalen als medicijn tegen tinnitus bij 25 patiënten. Zij kregen 30 dagen mexiletine 200 mg en gedurende 30 dagen een placebo in gerandomiseerde volgorde. Er bleek geen duidelijk verschil in het effect van mexiletine en placebo op tinnitus.

Enkele onderzoeken zijn verricht om het effect van tocainide op tinnitus te bepalen. Emmett en Shea²⁸ gaven in een dubbelblinde proef aan 31 patiënten 5 maal 200 mg tocainide hydrochloride of een placebo met tussen elke dosering een periode van 6 uur. Statistische analyse van de gegevens toonde geen verschil in effect aan tussen tocainide en een placebo. In een enkelblind onderzoek werd aan 6 patiënten 5 × 600 mg tocainide met een tussenperiode van 6 uur gegeven. Hierbij werden betere resultaten bereikt.

Cathcart¹⁶ verrichtte een gerandomiseerde dubbelblinde trial waarbij het effect van 1200 mg per dag op tinnitus werd bestudeerd. Tocainide bleek geen significant betere resultaten te geven dan een placebo in deze serie.

Ondanks het bewezen goede effect van lidocaine op tinnitus geven de genoemde studies geen aanwijzingen dat analogen van lidocaine als

mexiletine en tocainide ook zo'n goed effect zouden hebben. Deze studies mogen niet verricht worden zonder gegevens over de optimale dosis bij tinnitus. Bij mexiletine werden vrij veel bijwerkingen gezien zodat een hogere dosis niet zinvol lijkt. Het onderzoek van Emmett en Shea²⁸ is te kortdurend om enige conclusie te rechtvaardigen. In het onderzoek van Cathcart¹⁶ worden in het dubbelblind uitgevoerde onderzoek geen gegevens vermeld over de opgetreden bijwerkingen. Een onderzoek waarbij een optimale dosis wordt gezocht en toegepast met serum-spiegel controle en registratie van de bijwerkingen zou nadere informatie kunnen geven of en onder welke voorwaarden tocainide werkzaam kan zijn tegen tinnitus. Dit onderzoek wordt beschreven in hoofdstuk V.3.

III.3.5. Anticonvulsiva

Gezien de door enkele onderzoekers^{79,80,109} beschreven overeenkomsten in eigenschappen van tinnitus en centrale pijnsyndromen werd door hen het effect van anticonvulsiva als carbamazepine en fenytoïne onderzocht. Anticonvulsiva zouden de Ca^{++} influx in de presynaptische membraan remmen en zo de afgifte van neurotransmitters verhinderen.¹¹³ Dit effect wordt ook door procaine teweeg gebracht,¹¹³ dat daarnaast ook de Na^{+} -kanalen in de zenuwcelmembraan blokkeert waardoor het ontstaan, dan wel voortgeleiding van actiepotentialen wordt voorkomen.

Shea en Harell¹¹⁰ gaven aan 27 patiënten, welke een goede reactie op lidocaine intraveneus hadden, carbamazepine (Tegretol®). De aanvangsdosering van carbamazepine was 100 mg 2 dd bij patiënten jonger dan 60 jaar en 100 mg 1 dd bij patiënten ouder dan 60 jaar. De dosering werd zonodig voorzichtig verhoogd tot een maximale dosering van 400 mg dd. Men streefde naar een serumspiegel van 4-8 $\mu\text{g/ml}$, tenzij de tinnitus bij een lagere spiegel verdween. Bij één patiënt (3½%) verdween de tinnitus geheel; bij 21 patiënten (78%) verdween de tinnitus gedeeltelijk en bij 5 patiënten (18%) trad geen verbetering op. Bij 2 patiënten (7%) trad verergering van de tinnitus op. Bij 8 patiënten (30%) traden ernstige bijwerkingen op, zoals diplopie, welke bij één patiënt blijvend was, beenmergdepressie, nierfunctiestoornissen en mentale depressie. De laatste drie verdwenen na enkele weken.

Melding en Goodey⁷⁹ deden onderzoek naar het effect van anticonvulsiva per os (carbamazepine en fenytoïne) op tinnitus gedurende 2-3 maanden bij 117 patiënten, met niet behandelbare tinnitus. De anticonvulsiva bleken effectief in het onderdrukken van tinnitus bij 78 patiënten (67%), waarvan 51 (44%) een goed resultaat hadden en bij 27 (23%) een gedeeltelijke

verlichting van de tinnitus werd bereikt. Vóór de behandeling met anticonvulsiva werd het effect van intraveneus toegediend lidocaine op de tinnitus bij elke patiënt vastgesteld. Bij 98 patiënten (84%) werd hierbij een meer dan 30% verlichting van de tinnitus gezien. Hoe dit percentage wordt bepaald wordt niet aangegeven. Bij vergelijking van de resultaten blijkt dat bij degenen die goed reageerden op intraveneus toegediende lidocaine, ook het beste effect werd bereikt met anticonvulsiva. Bij een derde van de patiënten werden geen bijwerkingen van carbamazepine vastgesteld. Bij de anderen kwam het meeste voor: lichte sedatie, gevolgd door misselijkheid en hoofdpijn. Verder werd waargenomen stijfheid, paraesthesiën, jeuk, gewichtsverlies of -toename, constipatie, diarree, een verstoorde menstruatiecycclus en huiduitslag. Er werd geen beenmergdepressie waargenomen.

Marks et al⁷⁵ deden een dubbelblinde gerandomiseerde cross-over trial naar het effect van een enkele dosis carbamazepine (200 mg), amylobarbitaal (120 mg) en een placebo. De luidheid van de tinnitus werd door vergelijking met behulp van een audiometer bepaald en geregistreerd voor de toediening van het medicijn, na drie kwartier, na twee uur en na 6-7 uur. Tevens werd op deze tijden een toondrempelaudiogram gemaakt. De subjectieve hinder van de tinnitus werd niet geregistreerd. De serie bestond uit negen patiënten met hinderlijke, constante, unilaterale tinnitus, die reproduceerbaar gemeten kon worden door vergelijking met een audiometer en bij wie het oor een normale hoorfunctie had. Er bleek geen duidelijk verschil tussen de gemeten sterkte van de tinnitus voor en na de dosering van de medicijnen of het placebo. De gehoordrempel bleek eveneens niet te veranderen. Wel werd bij de verschillende patiënten van dag tot dag een duidelijk verschil gemeten in de luidheid van de tinnitus. Deze bevinding bemoeilijkt volgens de auteurs de lange termijn evaluatie van medicijnen op tinnitus.

Donaldson²⁵ deed een dubbelblinde gerandomiseerde cross-over trial met carbamazepine en een placebo bij 78 patiënten met tinnitus. Patiënten met een perceptief gehoorsverlies of met een normaal gehoor werden in de studie opgenomen. Degenen met een geleidingscomponent werden uitgesloten. Ook Donaldson testte bij de patiënten het effect van intraveneus lidocaine op tinnitus. Bij 59 patiënten (76%) werd een vermindering van de tinnitus bereikt. Bij 25 patiënten (32%) verdween de tinnitus tijdelijk. Over de duur van de reactie wordt alleen vermeld, dat deze in alle gevallen kort was. Alle patiënten kregen 2 dd 100 mg carbamazepine of een placebo op een gerandomiseerde, dubbelblinde wijze. Na twee maanden werd bij elke patiënt gewisseld van medicament. Zestien patiënten onderbraken de medicatie wegens bijwerkingen. Daarvan gebruikten 14 (18%) carbamazepine en 2 een placebo. Na statistische bewerking van de resultaten bleek dat er in dit onderzoek geen duidelijk verschil in effect was tussen carbamazepine en de placebo.

Discussie

De waarde van de resultaten van de studies van Shea en Harell¹⁰⁹ en van Melding en Goodey⁷⁹ is aanvechtbaar, daar het effect van anticonvulsiva niet in een dubbelblinde opzet is vergeleken met het effect van een placebo. Misschien lijken hierdoor hun resultaten zo goed. Opvallend is de duidelijke correlatie van het effect van intraveneus lidocaine en dat van het carbamazepine bij Melding en Goodey.⁷⁹ Het onderzoek van Marks et al⁷⁵ is wat beperkt door de kleine serie van 9 patiënten en de beoordeling van het effect van slechts één dosis. De beoordeling van het resultaat geschiedt slechts door audiometrische vergelijking van testtoon en tinnitus, terwijl het effect op tinnitus van een medicijn slechts bepaald kan worden door de subjectieve beoordeling van de klacht. Enig verband tussen de subjectieve klacht en de resultaten van audiometrisch onderzoek van tinnitus is nog niet aangetoond. Het goed opgezette onderzoek van Donaldson²⁵ wijst erop, dat de resultaten die bij de behandeling van tinnitus worden bereikt met carbamazepine op een placebo-effect berusten.

III.4. Het maskeren van tinnitus

Het gebruik van maskering voor de verlichting van tinnitus is al langere tijd bekend. Wellicht is de eerste vermelding in de literatuur die van Hippocrates, die in 400 vóór Christus schreef: "Waarom houdt het brommen in de oren op als iemand lawaai maakt? Is dat omdat het hardere geluid het zachtere verdrijft?" (boek 32 par. 961-A).¹²¹

In 1928 werd voor het eerst een ruis gebruikt ter maskering van tinnitus. Het gunstige effect op tinnitus van een hoortoestel werd beschreven bij patiënten met chronisch adhaesieve otitis media en bij patiënten met otosclerose bij wie geen fenestratie operatie kon worden verricht.¹⁰⁰ Door versterking van het omgevingslawaai werd bij deze patiënt met geleidings-slechthorendheid een goed effect bereikt. Goodhill³⁸ pleit voor een "sound sedation" met name bij problemen met slapen, waarbij een spelende radio of grammofoon bij het bed wordt geadviseerd. De groep van Vernon in Portland, Oregon heeft vanaf 1975 tinnitus maskeerapparaten ontwikkeld.^{103,119,121-124}

III.4.1. Methoden van maskering

Het maskeren van tinnitus kan op verschillende manieren bereikt worden. In veel gevallen wordt het omgevingslawaai na versterking door

een hoorapparaat gebruikt. In andere gevallen wordt gebruik gemaakt van een toestelletje dat zelf geluid genereert: het tinnitusapparaat of tinnitus-maskeerder. Dit wordt via een open oorstukje aangeboden. Daarnaast is een combinatie in gebruik: een hoorapparaat en een maskeerapparaat in één: het zogenoemde tinnitusinstrument. Voor patiënten die voornamelijk klachten hebben in een stille omgeving en daardoor moeilijk inslapen, zijn apparaten ontwikkeld met een kleine luidspreker onder het kussen, die gedurende een instelbare tijd een ruis met een brede band aanbiedt.^{45,47}

III.4.2. Residual inhibition

Al lang is bekend dat na het wegnemen van een maskerend geluid de tinnitus soms niet direct weer te horen is.^{62,63} Dit fenomeen werd met kortdurende maskeergeluiden onderzocht.³⁰ Vernon¹¹⁸ noemde dit effect "residual inhibition". Over dit effect is weinig bekend.¹²⁰ Ook bij succesvol gebruik van een hoorapparaat tegen tinnitus wordt gewoonlijk geen residual inhibition waargenomen. In gevallen van bilaterale tinnitus, waarbij beide kanten door één tinnitusmasker gemaskeerd worden, wordt contralateraal geen residual inhibition waargenomen. Er worden zeldzame gevallen beschreven van lange termijn residual inhibition.^{48,120} De mogelijkheid dat bij langduriger gebruik van de maskeerder de residual inhibition in de tijd toeneemt, wordt wel verondersteld, doch is niet aangetoond.¹²² Ook niet dat het optreden van residual inhibition prognostische betekenis heeft voor wat betreft het effect van een maskeerapparaat. De praktische toepassing van residual inhibition wordt bij de evaluatie van de behandeling met tinnitusmaskeerders in de literatuur nergens besproken.

III.4.3. Het aanmeten van een hoortoestel ter maskering van tinnitus

Veel patiënten met tinnitus hebben een perceptief verlies in de hoge frequenties en hebben daarbij tinnitus met hoge frequentie. Bij deze patiënten wordt een hoortoestel geadviseerd met een open oorstukje, zodat voornamelijk de hoge tonen van het omgevingslawaai versterkt worden, waardoor de tinnitus gericht wordt gemaskeerd. Als de tinnitusfrequentie te hoog is zijn de hoorapparaten vaak niet in staat deze te dekken, met name de frequenties van meer dan 6000 Hz. Bij patiënten met een normaal gehoor is het aanmeten van een hoorapparaat uitgesloten, evenals bij patiënten met een normaal gehoor tot 2000 Hz.¹⁹ Uiteraard zijn patiënten met een ernstig gehoorsverlies ongeschikt voor deze therapie.

Schleuning, Johnson en Vernon¹⁰³ schreven van 1976 tot 1979 149 patiënten een hoorapparaat voor om de tinnitus te maskeren (zie tabel III.1). Van deze patiënten schaften er 105 zich een apparaat aan. Bij evaluatie in 1979 bleken nog 80 patiënten het toestel te dragen. Bij 3 patiënten (2%) bleek de tinnitus geheel verdwenen. Bij 47 (31%) was er een gedeeltelijke verlichting van de klachten. Drieëndertig procent der patiënten bleek geheel of gedeeltelijk geholpen met een hoorapparaat. Roeser en Price⁹⁸ schreven bij 11 tinnituspatiënten een hoortoestel als maskeerder voor en bij allen werd een gehele of gedeeltelijke verlichting der klachten gezien. Kiessling⁶⁴ geeft resultaten van 20 patiënten, waarbij 13 (65%) een goed resultaat hadden en waarbij 5 (25%) een gedeeltelijke verbetering hadden. Von Wedel en Opitz¹²⁹ bereikten bij geen van hun 18 patiënten met hoog frequente tonale tinnitus enige verbetering bij het aanbrengen van een hoortoestel en/of maskeerder.

Tabel III.1. Resultaten van maskering van tinnitus met een hoorapparaat.

Studie	n	Follow-up	Succes
Kiessling ⁶⁴	20	4 weken	18 (90%)
Roeser en Price ⁹⁸	11	*	11 (100%)
Schleuning et al. ¹⁰³	149	½-3 jaar	50 (33%)
Von Wedel en Opitz ¹²⁹	18	*	0

*niet vermeld.

III.4.4. Het aanmeten van een maskeertoestel

Patiënten die niet in aanmerking komen voor maskering door een hoortoestel, kan een tinnitusmaskeerder worden aangemeten. De eerste toestellen gaven een breed band ruis, voornamelijk tussen 300-3000 Hz. Later werden toestellen ontwikkeld die ook hogere frequenties dekten: 500-20.000 Hz. De Amerikaanse onderzoekers trachten met een zo smal mogelijke frequentieband te maskeren, om zo min mogelijk met de spraakperceptie te interfereren. Andere onderzoekers, met name in Engeland, willen maskeren met een bredere band, omdat een brede band "warmer" klinkt en minder onplezierig is dan de tinnitusfrequentie. De overige frequenties dragen daarnaast bij tot het feit dat het maskeergeluid anders klinkt dan de eigen tinnitus, wat psychologisch meer acceptabel is. Daarnaast heeft men het geluid van de maskeerder – anders dan de tinnitus – onder eigen controle wat betreft het aan of uit zijn, wat betreft de sterkte en ook wat betreft de toonhoogte.

De ideale casus voor succesvol maskeren moet aan de volgende voorwaarden voldoen:¹²²

1. de tinnitusfrequentie, F_t , kan makkelijk en betrouwbaar vastgesteld worden;
2. de tinnitus kan geheel gedekt worden door een bandgeluid op of vlakbij F_t op een laag sensation level;
3. het maskeergeluid lijkt niet hinderlijk voor de patiënt en kan gemakkelijk genegeerd worden;
4. de patiënt beschouwt het maskeergeluid als een welkom en zelfs plezierig alternatief voor de tinnitus.

De laatste voorwaarde is de belangrijkste.

Er blijven patiënten die geen baat hebben bij een maskeerder. Dit zou voornamelijk te wijten zijn aan een onvermogen de juiste maskeerstimulus te vinden.¹²² Dit kan drie oorzaken hebben:

1. het gehoor is zo slecht dat het maskeergeluid niet gehoord wordt;
2. de nu beschikbare maskeergeluiden moeten op een onaanvaardbaar luid niveau worden aangeboden om maskering te verkrijgen;
3. geen enkel geluid kan de tinnitus maskeren.

III.4.5. Resultaten van toepassing van maskeertoestellen

Wat betreft de behandeling van tinnitus met maskeertoestellen worden door verschillende onderzoekers uiteenlopende resultaten opgegeven (zie hiervoor tabel III.2).

Tabel III.2. Resultaten van maskering van tinnitus met een maskeerapparaat.

Studie	n	Follow-up	Succes
Hazell en Wood ⁴⁸			
Low power toestel	61	*	±25%
High power toestel	87	*	±40%
Kiessling ⁶⁴	13	4 weken	2 (15%)
Roeser en Price ⁹⁸	29	2-3 weken	9 (35%)
Rose ⁹⁹	31	2-24 maanden	4 (13%)
Schleuning et al. ¹⁰³			
1976-1978	204	½-3 jaar	75 (37%)
1979	36	½ jaar	19 (53%)

*niet vermeld.

Schleuning, Johnson en Vernon¹⁰³ geven gedetailleerde resultaten van hun behandeling van 380 patiënten met tinnitus. Bij 140 patiënten (37%) werd geen apparaat voorgeschreven om uiteenlopende redenen, waarvan de

voornaamste waren: het maskeergeluid werd als hinderlijker ervaren dan de eigen tinnitus en bij een deel bleken de klachten toch niet hinderlijk (meer). Van 1976 tot en met 1978 werden 204 maskeerapparaten voorgeschreven, waarvan er 93 (46%) ook werden gedragen. Hierbij bleek de tinnitus bij 6 patiënten (3%) geheel en bij 69 patiënten (34%) gedeeltelijk verdwenen. Zevenendertig procent der patiënten die een maskeerapparaat kregen voorgeschreven, had geheel of gedeeltelijke verlichting van de klachten. In 1979 werd aan 36 patiënten een maskeerapparaat voorgeschreven, waarvan 5 geheel en 14 gedeeltelijk baat hadden: in totaal 53%. De serie werd in twee delen gepresenteerd, voor en na 1978, omdat er in deze periode sterke verbetering is gekomen in de kwaliteit en mogelijkheden van maskeerapparaten. Daarnaast had de groep van 1979 een te korte follow-up tijd om vergeleken te worden met de eerdere groep.

Roeser en Price⁹⁸ vermelden een serie van 29 patiënten bij wie een maskeerapparaat werd voorgeschreven. Van drie patiënten waren geen follow-up gegevens beschikbaar. Bij 9 patiënten (35%) werd geheel of gedeeltelijk verlichting van de klachten bereikt. Rose⁹⁹ schreef 31 patiënten een maskeerapparaat voor waarvan 10 (32%) enige baat hadden. Bij een follow-up onderzoek bleken na 2-24 maanden nog slechts 4 patiënten (13%) het toestel te dragen. Bij de meeste patiënten werd het maskeergeluid op den duur even hinderlijk als de tinnitus.

Kiessling⁶⁴ behandelde 13 patiënten met een brede band maskeerapparaat, waarbij 15% der patiënten geheel of gedeeltelijk verlichting van de klachten had.

Hazell en Wood⁴⁸ behandelden 61 patiënten met een "low power" brede band maskeerder, waar bij 25% min of meer verlichting werd bereikt. Later werd een sterker toestel gebruikt bij 87 patiënten; hiervan had 40% min of meer baat.

III.4.6. *Het aanmeten van een tinnitusinstrument (combinatie hoorapparaat – maskeerder)*

Alleen Schleuning et al¹⁰³ geven gedetailleerde gegevens over de resultaten van de behandeling met tinnitusinstrumenten. In de periode van 1976-1979 werden aan 44 van 380 patiënten (12%) tinnitusinstrumenten voorgeschreven. In de eerste helft van 1979 werd aan 25 van 79 patiënten (32%) een tinnitusinstrument voorgeschreven. In deze kliniek is het aandeel van de tinnitusinstrumenten in de behandeling sterk toegenomen, voornamelijk door recente technische verbeteringen die in dit apparaat zijn aangebracht. Vele patiënten, bij wie een maskeerder niet hielp, konden snel worden

geholpen met een combinatie van versterking en maskering. In de periode van 1976-1978 werd aan 44 patiënten een tinnitusinstrument voorgeschreven. Hiervan hadden 5 een totale en 22 een gedeeltelijke vermindering van de klachten. In totaal had 61% der patiënten min of meer baat bij het instrument. In 1979 werd aan 25 patiënten een tinnitusinstrument voorgeschreven. Hiervan hadden 2 totale en 14 gedeeltelijke vermindering van de klachten. In totaal had nu 64% der patiënten baat bij het instrument.

III.4.7. *Discussie*

De beste resultaten met de behandeling van tinnitus door maskering worden vermeld door de groep van Vernon.¹⁰³ Men geeft in dit artikel op dat in de eerste groep (1976-1978) 80% der patiënten en in de tweede groep (1979) 83% der patiënten baat hadden van een maskeerapparaat. Dit zijn echter percentages van het aantal patiënten dat na een zekere proefperiode een apparaat had aangekocht. Redelijker is het percentage op te geven van het aantal patiënten dat een apparaat kreeg voorgeschreven. De patiënten die een apparaat kregen voorgeschreven zijn al door de onderzoekers geselecteerd. Aan een grote groep (140) patiënten (23%) werd geen apparaat voorgeschreven, voornamelijk om de volgende redenen: de tinnitus kon niet effectief gemaskeerd worden; het maskeergebied was voor de patiënt niet acceptabel; men had al met de tinnitus leren leven of men had al een hoorapparaat. Aan 458 patiënten werd een apparaat voorgeschreven, waarvan na een proefperiode 269 patiënten (59%) inderdaad het apparaat aanschafte. Na de follow-up periode (½-3 jaar) bleken 207 patiënten (45%) het apparaat nog te dragen. De patiënten die een apparaat kregen voorgeschreven, doch niet tot aankoop overgingen na de proefperiode, moeten in de evaluatie betrokken worden. Zo beschouwd blijken de resultaten van de groep van Vernon wel beter dan die van de andere onderzoekers, maar het verschil is niet zo groot als aangegeven wordt.

Aan de verbetering in resultaten in de twee groepen van Schleuning et al¹⁰³ liggen mogelijk drie factoren ten grondslag: 1. men is beter getraind in het aanmeten van apparaten; 2. de apparaten zijn technisch verbeterd; 3. de follow-up van de tweede groep is in vergelijking met de eerste erg kort.

Zoals Rose⁹⁹ aangeeft, blijkt na verloop van tijd bij veel patiënten het maskeergeluid even erg als de tinnitus. De resultaten van behandeling met een hoorapparaat zijn uiteenlopend bij de verschillende onderzoekers. Wellicht speelt hier de wijze van aanmeten een rol; het hoorapparaat moet bij deze indicatie als maskerend instrument worden aangemeten en niet als "hoorapparaat". Van de resultaten van behandeling met een tinnitusinstru-

ment zijn van een studie¹⁰³ gegevens bekend; hiermee wordt in meer dan de helft der patiënten een verlichting van de klachten bereikt.

Vernon en Meikle¹²² geven in een overzicht aan, welke problemen er nog zijn bij het maskeren van tinnitus. Enerzijds blijkt tinnitus het best gemaskeerd te kunnen worden, als er een zekere overeenkomst is tussen het maskerende geluid en de tinnitus. Anderzijds zal bij grote overeenkomst het maskerend geluid even irritant worden als de tinnitus, hoewel een extern geluid op zich minder hinderlijk blijkt dan tinnitus. Met name de Britse onderzoekers proberen te maskeren met een geluid van een andere frequentie of een bandgeluid, dat niet zo scherp aandoet en psychologisch meer acceptabel is. Hoe deze effecten op langere termijn zijn, is niet duidelijk beschreven. Vernon en Meikle¹²² geven verder aan, dat ook met het gehoor van de patiënt rekening moet worden gehouden. Een brede band ruis mag niet te luid zijn in frequenties waarin een lage drempel gemeten wordt. Met name ontstaan problemen bij een steil aflopend audiogram.

Een ander probleem bij maskering van tinnitus zijn de resonantie en andere acoustische eigenschappen van het externe oor, waardoor de frequentie en intensiteit van het aangeboden geluid interindividueel kunnen variëren.

III.5. Operatieve behandeling van tinnitus

III.5.1. Destructie van perifere auditieve en vestibulaire organen

Hoewel de indicatie voor destructie van het labirynth, de cochlea of n. VIII voornamelijk voor onbeïnvloedbare duizeligheid wordt gesteld, wordt zij ook verricht voor zeer hinderlijke tinnitus. Drie typen operaties worden beschreven.⁹² Bij een transmeatale labyrinthectomie worden via een endaurale incisie en verwijdering van incus en stapes beide vensters ingeboord en met elkaar verbonden, zodat de cochlea gedestrueerd wordt. Bij een retroauriculaire labyrinthectomie worden na een mastoïdectomie de benige halfcirkelvormige kanalen en het vestibulum geopend. Het vliezige labirynth wordt geheel verwijderd. Bij een translabyrinthaire doorsnijding van de achtste hersenzenuw wordt na een mastoïdectomie het labirynth weggeboord, waarna de meatus acusticus internus wordt geopend. Na identificatie van de n. facialis, de nn. vestibulares superior en inferior en de n. cochlearis worden de laatste drie proximaal van het ganglion van Scarpa doorgesneden. Hierdoor is geen traumatisch neurinoom te verwachten, daar de zenuw degenereert tot aan de hersenstam. Zonder aan te geven hoeveel patiënten preoperatief hinder ondervonden van tinnitus meldt Pulec⁹² na transmeatale labyrinthectomie bij 29 patiënten postoperatieve

tinnitus in 79%, waarvan 17% met een luid en hinderlijk karakter. Na retroauriculaire labyrinthectomie bij 40 patiënten bleek de helft na de operatie niet-hinderlijke tinnitus te hebben. Na translabyrinthaire doorsnijding van de achtste hersenzenuw bij 54 patiënten bleek 30% tinnitus te hebben, waarvan 2 patiënten (4%) hinder ondervonden. Van de laatste twee patiënten wordt vermeld, dat deze preoperatief ernstige tinnitus hadden zonder duizeligheid.

Dandy²³ doorsneed bij 401 patiënten met de ziekte van Menière de nervus vestibularis via een benadering door de achterste schedelgroeve. De helft behield postoperatief tinnitus zonder verbetering. Hij raadt een dergelijke operatie voor tinnitus dan ook af, temeer daar preoperatief geen aanwijzingen gevonden konden worden voor het te verwachten succes ervan.

Cawthorne¹⁷ behandelde 46 patiënten met de ziekte van Menière met labyrinthectomie, waarbij de tinnitus in de helft der patiënten verdween of verbeterde (zie tabel III.3).

Tabel III.3. Het effect van destructieve operaties op tinnitus.

Type operatie	Studie	n	Effect		
			Succes	onveranderd	verslechterd
Labyrinthdestructie	Cawthorne ¹⁷	46*	50**	44	6
	Glasscock et al. ³⁵	32*	70	28	
	House en Brackmann ⁵⁴	60	45	27	28
	Lempert ⁶⁹	10*	100		
	Pulec ⁹²	93	53	47	
	Simonton en Sciarra ¹¹¹	73	56	29	16
n. VIII-doorsnijding	Bryan en Bucy ¹⁵	17*	42	29	29
	Dandy ²³	401*	50	50	
	Glasscock et al. ³⁵	31*	52	48	
	House en Brackmann ⁵⁴	32	15	25	60

*Patiënten met de ziekte van Menière

**Waarden zijn percentages.

Lempert⁶⁹ deed bij 10 patiënten een destructie van de cochlea door na verwijdering van de stapes beide vensters open te boren. Bij 9 patiënten verdween de tinnitus.

Simonton en Sciarra¹¹¹ deden een retrospectieve studie naar de resultaten van de labyrinthectomie bij 73 patiënten met de ziekte van Menière, waarbij het horizontale kanaal en het vestibulum werden geopend, leeggezogen, gecuretteerd en geëlectrocoaguleerd. Bij 45% bleek de tinnitus onveranderd of verergerd.

House en Brackmann⁵⁴ verrichtten bij 60 patiënten met onder meer tinnitus een translabyrinthaire doorsnijding van de achtste hersenzenuw, waarbij bij 55% de tinnitus onveranderd of verergerd bleek.

House⁵⁶ beschreef een nieuwe methode om de meatus acusticus internus te exploreren om zo de n. cochlearis en de nn. vestibulares te kunnen doorsnijden, waarbij de n. facialis, het labyrint en de cochlea worden gespaard: de benadering via de middelste schedelgroeve. Glasscock et al³⁵ vergeleken de resultaten wat betreft tinnitus na doorsnijding van de n. vestibularis via de middle fossa benadering en die na translabyrinthaire benadering waarbij ook de n. cochlearis werd doorgesneden. Bij 31 patiënten werd na middle fossa benadering bij 18 patiënten (58%) verbetering bereikt. Bij 32 patiënten werd na translabyrinthaire benadering in 23 gevallen (72%) verbetering bereikt. House en Brackmann⁵⁶ bereikten met doorsnijding van de vestibulaire zenuwen via de middle fossa benadering bij 32 patiënten met ernstige duizeligheid, een redelijk gehoor en tinnitus een verbetering bij 15% van de patiënten.

Anderen vermelden resultaten van doorsnijding van de nn. vestibulares via een suboccipitale craniotomie.¹⁵ Bij 17 patiënten met de ziekte van Menière bleek na de operatie in 58% de tinnitus verergerd of onveranderd.

III.5.2. Discussie

In de meeste van de genoemde onderzoeken blijkt bij de helft of meer van de patiënten de tinnitus niet te verbeteren of zelfs te verslechteren na een destructieve operatie. In geen der onderzoeken zijn voorspelbare factoren aangetoond. Op grond van deze gegevens is er geen plaats voor een destructieve operatie voor behandeling van tinnitus alleen.

Voor de studie naar de pathogenese van tinnitus zijn de volgende gegevens wel van belang: als er een duidelijke afwijking in het midden- of binnenoer is die tinnitus veroorzaakt, verdwijnt de tinnitus vaak niet na destructie van het midden-of binnenoer. Als voor een destructieve operatie geen tinnitus aanwezig is, zal deze in de regel ook postoperatief niet optreden.^{56,130}

III.5.3. Cervicale sympatische blokkade

Een van de theorieën over de pathogenese van tinnitus veronderstelt functieverlies van de cochlea door ischaemie.³³ Dit zou kunnen optreden door vasospasme van de arteria auditiva.

Stimulatie van de cervicale sympatische ganglia doet de stria vascularis

verbleken, waarbij de amplitude van de cochleaire microfonie tot 50% afneemt.^{11,105} Een blokkade van het ganglion stellatum blijkt het kaliber van de bloedvaten in het labyrint te doen toenemen.³⁶ Vele onderzoekers hebben dan ook de sympatische cervicale blokkade aanbevolen in de behandeling van tinnitus, meestal in het verband met de ziekte van Menière.^{1,43,51,70,87,128,131} Anderen raden deze behandeling af bij deze ziekte, omdat het geen baat zou brengen.¹⁸

In een studie waarbij 37 patiënten met M. Menière met herhaalde blokkades werden behandeld, wordt geadviseerd alle patiënten die niet gunstig op medicamenteuze therapie reageren met een cervicale sympatische blokkade te behandelen.⁵¹ De resultaten van een preoperatieve ganglion stellatum blokkade met een injectie met een lokaal anaestheticum blijken prognostisch niet van betekenis voor de resultaten van operatieve sympatectomie.^{43,70} Geadviseerd wordt de operatie alleen te laten verrichten bij een vroeg stadium van de ziekte. Daar echter eerst medicamenteus gedurende enige tijd behandeld moet worden vervalt de indicatie meestal vanzelf.⁴³ Anderen vonden bij 66 patiënten met tinnitus in 27% der gevallen verbetering van de klachten.¹ Zij stellen dat elke methode om tinnitus te bestrijden die in één op de vier gevallen verlichting geeft, de aandacht verdient. De resultaten van de afzonderlijke onderzoekers worden weergegeven in tabel III.4.

Tabel III.4. Het effect op tinnitus van sympatische blokkade door cervicale sympathectomie of ganglion blokkade.

Studie	n	Effect		
		verbetering	matig effect	geen effect
Adlington en Warrick ¹	26*	56**	20	24
Adlington en Warrick ¹	40	27	30	43
Hoogland ⁵¹	37*	38	13	10
Lewis ⁷⁰	18*	28	33	39
Passe ⁸⁷	16	31	50	19
Wilmot ¹³¹	27	44	19	37

*Sympatische ganglion blokkade

*Patiënten met de ziekte van Menière

**Waarden zijn percentages.

III.5.4. Tympanosympathectomie

Op grond van zijn bevinding dat tinnitus aurium vrijwel alleen voorkomt bij acute middenoorontsteking en vrijwel niet bij chronische suppuratieve

middenoorontsteking met of zonder cholesteatoom stelde Lempert in 1946 de theorie op dat tinnitus aurium veroorzaakt kan worden door een acuut of chronisch geïrriteerde of ontstoken plexus tympanicus.⁶⁸

Via een transmeatale benadering werd bij 15 patiënten met hardnekkige tinnitus het middenoor geopend en de plexus tympanicus geëxcideerd. Bij 10 patiënten verdween de klacht geheel. Daar bij deze operatie naast de plexus tympanicum ook het mucoperiost van het promontorium verwijderd moet worden, is het niet uitgesloten, dat het effect van de operatie veroorzaakt wordt door alleen de excisie van dit periost. De vascularisatie van het middenoorslijmvlies is in nauw functioneel contact met dat van het benige labyrint. Lempert sluit dan ook niet uit dat vasculaire veranderingen in het tympanale mucoperiost een oorzaak in het ontstaan van tinnitus kunnen zijn. Het is opmerkelijk dat deze volgens dit onderzoek redelijk betrouwbare behandeling nergens in de verdere literatuur wordt teruggevonden.

III.6. *Electrische suppressie van tinnitus*

In 1800 werd door Volta het optreden van acoustische sensaties tijdens het leiden van electrische stroom door het oor beschreven.¹²⁶ Field vermeldt in 1893 voor het eerst de mogelijkheid om tinnitus te onderdrukken door het oor electrisch te stimuleren.³¹ De toenemende belangstelling voor de cochleaire prothese heeft mede geleid tot het onderzoek naar de klinische toepassing van het belangrijke begeleidend effect: de tijdelijke onderdrukking van tinnitus.

III.6.1. *Studies en resultaten*

Door de onderzoekers wordt het oor met electrische potentiaalverschillen gestimuleerd, zowel met AC en DC stimulatie. De stroomsterkte waarmee tinnitus onderdrukt wordt, is individueel sterk verschillend.⁴ Tinnitussuppressie kan bereikt worden bij 5 μ A, doch in sommige gevallen blijkt dit pas bij stroomsterkten van 200-300 μ A. Deze verschillen zijn niet te verklaren uit verschil in localisatie van de elektroden. Verschillende localisaties van de actieve elektrode zijn getest: transcutaan op de oorlel, in de gehoorgang en op de arcus zygomaticus,^{21,44} transtympanaal, door middel van een elektrode op het promontorium^{19,39} en door middel van een elektrode op het ronde venster.^{4,90} Het effect op tinnitus van een cochleaire prothese met een elektrode in de scala tympani bij dove patiënten werd eveneens geëvalueerd.⁵⁴ De resultaten van de verschillende studies verschil-

len niet duidelijk. Bij stimulatie met een positieve lading op het ronde venster worden de beste resultaten verkregen: bij ongeveer 60% der patiënten verdwijnt tinnitus als de juiste frequentie gevonden is. Bij ongeveer 25% der patiënten verdwijnt tinnitus, als het promontorium met een positieve lading wordt gestimuleerd. Het effect op tinnitus bij de individuele patiënt kan niet voorspeld worden.

III.6.2. *Discussie*

Electrostimulatie onderdrukt tinnitus alleen als de tinnitus is gelocaliseerd in het ipsilaterale oor. Op het contralaterale oor en op centraal gelocaliseerde tinnitus heeft electrostimulatie geen invloed. Alleen bij het plaatsen van de anode in of op de cochlea wordt tinnitussuppressie bereikt. Een schadelijk effect op haarcellen en zenuwvezels in de cochlea is bij cavia's aangetoond na stimulatie gedurende enkele uren met zwakke potentiaal variaties.³ Dit zou betekenen dat voor deze vorm van behandeling alleen patiënten met een zeer slechte gehoorfunctie in het te behandelen oor in aanmerking komen. In onze serie (Hoofdstuk IV.3.2.2) was dit 7% van de patiënten.

Slechts in een incidenteel geval wordt het tinnitus-onderdrukkend effect gezien na het stoppen van de stimulatie.^{39,54} Aran⁴ wijst erop, dat dit bij een vaak zo wisselend verlopende klacht als tinnitus op toeval kan berusten. In één publicatie²¹ wordt een langdurig na-effect beschreven van transcutane stimulatie bij een groot deel der patiënten. Deze bevinding is strijdig met die van de overige publicaties om onduidelijke redenen. Voor een klinische toepassing van electrostimulatie bij de behandeling van tinnitus lijkt geen plaats bij patiënten met een bruikbaar gehoor, gezien de schade, die de cochlea bij stimulatie lijdt. Voor het onderzoek naar de pathogenese van tinnitus is electrostimulatie van het oor wel van belang gebleken. Dit is beschreven in hoofdstuk II.3.

III.7. *Psychologische beïnvloeding van patiënten met tinnitus*

In feite is de patiënt met tinnitus een dubbel diagnostisch probleem,^{27,34,37} zoals dat overigens voor tal van andere klachten ook geldt. Enerzijds moet een oorzaak worden gevonden, anderzijds zijn er de psychologische reacties. Het psychologisch aspect is bij tinnitus tweeledig: 1. de emotionele drempel of het gevoeligheidsniveau van de patiënt en 2. specifieke psychodynamische problemen.

Uit verschillende onderzoeken blijkt er geen verband tussen de gemeten

luidheid van de tinnitus en de mate van hinder door de patiënt ondervonden.^{37,53}

Het is dus van belang de emotionele drempel van de patiënt goed in te schatten.

III.7.1 *Explicatie, geruststelling en begrip*

Explicatie, geruststelling en begrip zijn wellicht bij tinnituspatiënten de belangrijkste instrumenten van de behandeling; uiteraard indien geruststelling is gerechtvaardigd, zoals in het overgrote deel der patiënten.⁶¹ Vele patiënten vrezen een ernstig onderliggend lijden, zoals een bloeding of een psychiatrische of neoplastische ziekte. Na een uitgebreid onderzoek moet in eenvoudige woorden uitgelegd worden wat de reden van de klacht is en dat er, wat dit verschijnsel betreft, geen ernstige gevolgen in de toekomst te verwachten zijn. Ook als men verdere therapie instelt, moet aldus met de patiënt zijn gesproken. Een uitgebreid onderzoek is naast de noodzaak om tot een diagnose te komen ook noodzakelijk om de patiënt te overtuigen van de zorgvuldigheid en de waarde van de geruststelling door de arts.

Goodhill³⁷ wijst er op dat in het overgrote deel der gevallen de patiënt niet hulp zoekt om het harde geluid, maar om de angst en irritatie. Dit maakt een zorgvuldige psychologische benadering door de otoloog noodzakelijk. Goodhill beveelt slechts in ernstige gevallen hulp van een psychiater aan. De arts kan op twee manieren de klachten verergeren³⁴: door op de verschijnselen teveel nadruk te leggen, waardoor de angst toeneemt en door de klachten zo te begatelliseren dat de patiënt zich als een kind benaderd voelt of als iemand aan wie de dokter de waarheid niet durft te vertellen. Gedachten aan kanker, totale doofheid of hersentumor dringen zich dan al snel op. De klachten zullen door de angstgevoelens verergeren. Soms is geruststelling niet effectief: de patiënt laat teleurstelling blijken bij negatieve diagnostische resultaten. Dit is kenmerkend voor emotionele onevenwichtigheid. Deze patiënten consulteren vaak achtereenvolgens vele artsen.

III.7.2. *Biofeedbackbehandeling*

Biofeedback is een methode om patiënten invloed te laten krijgen op processen in het lichaam, welke geacht worden buiten controle te staan van de bewuste wil.

Electronische apparatuur wordt gebruikt om informatie van een specifiek fysiologisch proces te registreren en deze op een of andere wijze aan de patiënt te presenteren. De patiënt kan deze directe informatie dan

gebruiken om deze processen te beïnvloeden en te veranderen in een gewenste vorm. Na een periode van training met de apparatuur leert de patiënt langzamerhand de processen zonder de apparatuur te beïnvloeden. Biofeedback wordt in toenemende mate toegepast voor de behandeling van bijvoorbeeld hypertensie, waarbij de patiënt tijdens de training voortdurend geïnformeerd wordt over de bloeddruk. Door intensieve training met gerichte instructie kan de patiënt na verloop van tijd inzicht en invloed krijgen op het fysiologische proces dat de bloeddruk regelt. Ook wordt behandeling van spanningshoofdpijn en slapeloosheid toegepast, waarbij de patiënt tijdens de training met behulp van electromyografische apparatuur geïnformeerd wordt over de actuele spanning in een spier, bijvoorbeeld de m. frontalis. De patiënt wordt zo geleerd met gerichte instructies te relaxeren. Op den duur moet de patiënt na het leerproces met de apparatuur zelf kunnen relaxeren.

De fundamentele processen waarop het biofeedbackproces berust zijn grotendeels nog onbekend. Met name is niet duidelijk hoe de patiënt na het verkrijgen van informatie de weg vindt om het meestal autonome proces te beïnvloeden. Volgens de theorie van de instrumentele leerprocessen worden versterkende krachten ontdekt, die gekoppeld worden aan geschikte reacties.¹²

Zoals vaak het geval is bij nieuwe therapeutische technieken heeft de biofeedback als behandelingsmethode reeds ingang gevonden voordat de therapeutische waarde is vastgesteld.⁸ Het blijkt ook, dat de meest verkochte feedback-apparatuur gebaseerd is op de meting van huidtemperatuur, huidweerstand of spierspanning; de experimentele research richt zich echter op cardiovasculaire en electro-encefalografische parameters.¹¹⁴

Biofeedback en tinnitus

Gezien het psychologisch aspect van tinnitus, zoals eerder beschreven, legt Patricia House⁵⁵ de nadruk op de noodzaak de patiënt hierin inzicht te verschaffen, daar vele patiënten hun klachten als zuiver somatisch zien. Zij acht hiervoor biofeedback training en stressverminderende behandelingen effectief.

In 1976 werden de eerste resultaten van biofeedbackbehandeling bij tinnitus vermeld.⁴⁰ Patiënten werd spierrelaxatie geleerd tijdens trainingen met electromyografische (EMG) registratie van de m. frontalis. De mate van spierspanning werd weergegeven in hoorbare tikken: hoe meer spierspanning, hoe meer tikken per tijdseenheid. De patiënt werd geïnstrueerd het aantal tikken per tijdseenheid te laten dalen. De meeste patiënten leerden de relaxatie in zes 20 minuten durende sessies. Met dit vermogen tot

ontspannen zou de patiënt in plaats van met spanning op tinnitus te reageren, nu met relaxatie reageren en zo bijdragen tot vermindering van zijn klacht.

Grossan⁴⁰ behandelde 51 patiënten met EMG biofeedback, waarbij bij 41 patiënten (82%) subjectieve verbetering optrad. Slechts bij 4 patiënten kon de verminderde luidheid audiometrisch worden bevestigd.

J.W. House⁵² behandelde 41 patiënten met EMG biofeedback van de m. frontalis gedurende 10 sessies van een uur in vier weken. Na deze periode bleken 33 patiënten (80%) geringe tot goede verbetering van de klachten te hebben. Bij follow-up onderzoek, 6-12 maanden na beëindiging van de training, bleken nog 23 patiënten (56%) baat bij de behandeling te hebben.

Beide onderzoekers geven aan, dat bij deze therapie gunstige neveneffecten optreden. Het algemeen welbevinden bleek verbeterd. Men voelde zich meer ontspannen, minder mensen hadden hoofdpijn en men sliep beter.

Grossan⁴⁰ geeft aan dat minder goede kandidaten voor biofeedback-training zijn: oudere mensen en mensen met taal- en intellectuele barrières. P.R. House⁵⁵ geeft aan dat de groep patiënten met conversie en schizoïde trekken de biofeedbacktraining meestal voortijdig afbreken; ook zijn zij slechte kandidaten voor psychotherapie.

Een uitgebreid experiment met een tinnituspatiënte, bij wie het effect van electromyografische feedbackbehandeling op de hinder van tinnitus en de activiteit van de M. frontalis werd gemeten in verschillende omstandigheden is beschreven.¹⁴ De feedback procedures bleken effectief te werken op de electromyografische activiteit van de voorhoofdsspier. Geen relatie kon gelegd worden tussen veranderingen in EMG patronen en hinder van de tinnitus. Ook werd geen relatie gevonden tussen de gemeten grootheden bij de analyse van de tinnitus (luidheid en frequentie) en de EMG patronen. Zolang nog geen empirische variabelen, die tinnitus bij deze behandelingsmethode beïnvloeden, bekend zijn en experimenteel onderzocht, vinden de auteurs het routinematig gebruik van EMG biofeedback voor de behandeling van tinnitus voorbarig.¹⁴

Geen van de genoemde onderzoeken is uitgevoerd met een controlegroep. Juist met therapieën als biofeedback, waarbij een psychologische beïnvloeding wordt nagestreefd, moet men onderscheid kunnen maken tussen het effect van de specifieke behandeling en het effect van explicatie, geruststelling en begrip. Alleen met onderzoeken met een controlegroep kan dit worden bereikt. Patricia House⁵⁵ stelt dat een goede psychologische begeleiding meer kans van slagen heeft na biofeedbacktraining, daar deze het eigen inzicht in het psychologische aspect van de tinnitus vergroot.

De klinische toepassing van biofeedbacktraining, met name van tinnitus,

berust op empirische gronden. Over de fundamentele leerprocessen die erbij zijn betrokken is nog weinig bekend. De therapeut moet een goed inzicht hebben in de verhouding psychische belasting, tinnitus en de emotionele drempel van de patiënt. Voor een doelmatige toepassing van biofeedback is dan ook veel ervaring, tijd en aandacht nodig. Niet alle patiënten zijn geschikt voor behandeling. Het kennelijke voordeel van de methode is de verbetering van het algemeen welbevinden.

III.8. *Samenvatting en conclusies*

Medicamenteuze therapie

Van geen der in de literatuur onderzochte middelen is een duidelijk werkingsmechanisme bekend. Van alle middelen die werden toegepast, is op empirische gronden een hypothetisch werkingsmechanisme geconstrueerd, waarna dan in enkele gevallen een hypothese over de pathogenese van tinnitus werd opgesteld. Onduidelijke resultaten werden beschreven bij de vasodilatatoire middelen, die momenteel nog veel in de praktijk worden toegepast. De behandeling met vitamine A is onderwerp van tegenstrijdige mededelingen. Van de genoemde middelen is de verklaring van het werkingsmechanisme aanvechtbaar. Het best werkzame middel is het intraveneus toegediende lidocaine gebleken. De per os toedienbare analoge medicamenten, zoals tocainide, zijn onderwerp van studie. Over de op grond van mogelijk anticonvulsieve werking van lidocaine toegepaste anticonvulsiva als carbamazepine en fenytoïne, zijn verschillende publicaties verschenen. Slechts in een ervan werd een deugdelijke methode van onderzoek toegepast.²⁵ Hierbij werd geen duidelijk verschil gezien in effect tussen carbamazepine en een placebo.

Maskering van tinnitus

Ook het effect van maskering van tinnitus is onderwerp van tegenstrijdige studies. Bij geen der publicaties wordt bij een maskeerapparaat (masker) meer dan 40% succes vermeld. Een uitzondering vormen de resultaten van Schleuning et al.,¹⁰³ doch hierbij was de follow-up minder dan een half jaar. De beste resultaten worden bereikt met een hoorapparaat, aangemeten als tinnitusmasker, en een combinatieapparaat.

Chirurgische therapie

De enige nu toepasbare chirurgische therapie is destructie van het perifere gehoor- en evenwichtsorgaan of van de achtste hersenzenuw. Bij de helft of meer van de patiënten die deze operatie ondergingen, bleek tinnitus postoperatief erger geworden of onveranderd. Er zijn geen testen, die het effect van de operatie voorspellen. Operatieve destructie van het gehoor- en evenwichtsorgaan of de achtste hersenzenuw als therapie voor tinnitus is dan ook obsoleet. Cervicale sympathische blokkade werd voornamelijk als behandeling van de ziekte van Menière toegepast. In 27-44% der gevallen werd verbetering van de klacht gezien. Geen melding werd gemaakt van het effect op tinnitus op langere termijn. De methode wordt weinig meer toegepast.

Electrische suppressie van tinnitus

De behandeling van tinnitus door electrische stimulatie van het oor wordt weinig toegepast. In één publicatie²¹ wordt melding gemaakt van een nawerkend effect op tinnitus na het stoppen van electrostimulatie. Langdurige electrische stimulatie beschadigt haarcellen en zenuwvezels in de cochlea.³

Psychologische beïnvloeding

Bij een zo psychisch gekleurde klacht als tinnitus is een goede explicatie, begrip en indien gerechtvaardigd geruststelling van groot belang. Bijzondere psychologische technieken als biofeedback training worden door verschillende auteurs met succes toegepast. De methode is zeer tijdrovend en een grote ervaring en psychologische training van de therapeut zijn noodzakelijk.

Literatuur

1. Adlington P, Warrick JW. Stellate ganglion block in the management of tinnitus. *J Laryngol Otol* 1971; 85: 159-68.
2. Anderson JR, Zoller HJ, Alexander LW. Observations on the treatment of deafness and tinnitus with parenteral vitamin A. *The eye, ear, nose throat monthly* 1950; 29: 75-9.
3. Aran JM. Neural correlations of electrically-induced cochlear dysfunction. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1977; 2: 305-10.
4. Aran JM, Cazals Y. Electrical suppression of tinnitus. In: *Tinnitus*, Pitman Books, London (Ciba Found. Symp. 85) 1981; pp 217-25.

5. Arenberg IK, McCreary HS. Objective tinnitus aurium and dural arteriovenous malformations of the posterior fossa. *Ann Otol* 1972; 80: 111-20.
6. Aring CD, Ryder HW, Roseman E, Rosenbaum M, Ferris EB. Effect of nicotine acid and related substances on the intracranial blood flow of man. *Arch Neurol Psychiat* 1941; 46: 649-53.
7. Atkinson M. Observations on the etiology and treatment of Menière's syndrome. *J Am Med Assoc* 1941; 116: 1753-60.
8. Bakker SJ. Biofeedback, psychologische en leertheoretische aspecten. Van Lochem Slaterns, Deventer 1978; p 23.
9. Bárány R. Die Beeinflussung des Ohrensens durch intravenös injizierte Lokalanästhetica. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1935; 23: 201-3.
10. Baron SH. Experiences with parenteral vitamin A therapy in deafness and tinnitus. *Laryngoscope* 1951; 61: 530-47.
11. Beickert P, Gisselsson L, Löfström B. Der Einfluss des sympathischen Nervensystems auf das Innenohr. *Archiv. Ohren usw Heilk* 1956; 168: 495-507.
12. Bellissimo A. Biofeedback in de geneeskunde. *Mod Medicine* 1982; 624-30.
13. Bezold F, Siebenmann F. In: Bezold, F and Siebenmann, F: *Textbook of Otolology* 1908; p 151, vertaald door J. Holinger, E.H. Colegrave Co, Chicago.
14. Borton RE, Moore WH, Clark SR. Electromyographic feedback treatment for tinnitus aurium. *J of Speech and Hearing Disorders* 1981; 46: 39-45.
15. Bryan V, Bucy PC. Vestibular nerve section for Menière's disease. *Arch Otolaryngol* 1973; 97: 115-7.
16. Cathcart JM. Assessment of the value of tocainide hydrochloride in the treatment of tinnitus. *J Laryngol Otol* 1982; 96: 981-4.
17. Cawthorne TE. The treatment of Menière's disease. *J Laryngol Otol* 1943; 58: 363-71.
18. Cawthorne TE, Hewlett AB. Menière's disease. *Proc Roy Soc Med* 1954; 47: 663-76.
19. Cazals Y, Negrevergne M, Aran JM. Electrical stimulation of the cochlea in man: hearing induction and tinnitus suppression. *J Am Aud Soc* 1978; 3: 209-13.
20. Chadwick DL, Macbeth R. Rhythmic palatal myoclonus. *J Laryngol Otol* 1953; 67: 301-12.
21. Chouard CH, Meyer B, Maridat D. Transcutaneous electrotherapy for severe tinnitus. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1981; 91: 415-22.
22. Costen JB. A syndrome of ear and sinus symptoms dependant upon disturbed function of the temporomandibular joint. *Ann Otol* 1934; 43: 1-15.
23. Dandy WE. Surgical treatment of Menière's disease. *Surg Gynecol Obstet* 1941; 72: 421-5.
24. Dieroff HG. Das objective Ohrgeräusch bei klonischem Krampf des Musculus tensor veli palatini. *Z Laryng Rhinol* 1965; 44: 507-16.
25. Donaldson I. Tegretol: a double blind trial in tinnitus. *J Laryngol Otol* 1981; 95: 947-51.
26. Eagle WW. Elongated styloid process. *Arch Otolaryngol* 1958; 67: 172-7.
27. Editorial. The treatment of tinnitus. *Clin Otolaryngol Allied Sci (Oxf)* 1980; 5: 1-2.
28. Emmett JR, Shea JJ. Treatment of tinnitus with tocaine hydrochloride. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1980; 88: 442-6.
29. Engström H, Graf W. On objective tinnitus and its recording. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1950; Suppl. 95: 127.
30. Feldmann H. Homolateral and contralateral masking of tinnitus by noise bands and pure tones. *Audiology (Basel)* 1971; 10: 138-44.
31. Field GP. A manual of diseases of the ear. Bakere, Findall en Cox, London 1893.
32. Flottorp J, Wille C. Nicotinic acid treatment of tinnitus. *Acta Otolaryngol* 1954; Suppl 118: 85-99.
33. Fowler EP. Subjective head noises. *Laryngoscope* 1965; 75: 1610-18.
34. Fowler EP, Fowler jr EP. Somatopsychic and psychosomatic factors in tinnitus, deafness and vertigo. *Ann Otol* 1955; 64: 29-37.
35. Glascock ME, Davis WE, Hughes GB, Jackson CG. Labyrinthectomy versus middle fossa vestibular nerve section in Menière's disease. *Ann Otol* 1980; 89: 318-24.
36. Golding-Wood PH. Observations on sympathectomy in the treatment of Menière's disease. *J Laryngol Otol* 1960; 74: 951-70.

37. Goodhill V. The management of tinnitus. *Laryngoscope* 1950; 60: 442-50.
38. Goodhill V. Otological aspects of tinnitus. *Trans Am Acad Ophthalmol and Otol* 1954; 58: 529-32.
39. Graham JM, Hazell JWP. Electrical stimulation of the human cochlea using a transtympanic electrode. *Br J Aud* 1977; 11: 59-62.
40. Grossan M. Treatment of subjective tinnitus with biofeedback. *ENT Journal* 1976; 55: 22-30.
41. Haguenaer JP, Gaillard J, Duquesnel J, Romanet pH, Dubreuil Ch, Lecuire J. Acouphène objectif par souffle veineux. *Journal Français d'Oto-rhino-laryng.* 1978; 27: 135-37.
42. Halsted TH. Pathology and Surgery of the Eustachian tube. *Arch Otolaryng* 1926; 4: 189-95.
43. Harrison MS. Conservative surgery in the management of Menière's disease. *J Laryngol Otol* 1956; 70: 680-5.
44. Hattion DS, Erulhar SD, Rosenberg DE. Some preliminary observations on the effect of galvanic current on tinnitus aurium. *Laryngoscope* 1960; 70: 123-30.
45. Hazell JWP. Tinnitus. *Br J Hosp Med* 1979; 468-71.
46. Hazell JWP. Tinnitus masking experience. *J Laryng Otol* 1984; Suppl 9: 253.
47. Hazell JWP, Williams GR, Sheldrake JB. Tinnitus maskers - success and failures: a report on the state of the art. *J Laryngol Otol* 1981; Suppl 4: 80-7.
48. Hazell JWP, Wood S. Tinnitus masking - a significant contribution to tinnitus management. *Br J of Audiol* 1981; 15: 223-30.
49. Heller MF. Vibratory tinnitus and palatal myoclonus. *Acta Otolaryng (Stockh)* 1962; 55: 292-8.
50. Hentzer E. Objective tinnitus of the vascular type. *Acta Otolaryng (Stockh)* 1968; 60: 273-81.
51. Hoogland GA. Treatment of Menière's disease with cervical sympathetic block. *Acta Otolaryng* 1952; 42: 379-86.
52. House JW. Treatment of severe tinnitus with biofeedback training. *Laryngoscope* 1978; 88: 406-12.
53. House JW. Management of the tinnitus patient. *Ann Otol* 1981; 90: 597-601.
54. House JW, Brackmann DE. Tinnitus: surgical management. In: *Tinnitus*, Pitman Books, London (Ciba Found. Symp. 85) 1981; pp 204-12.
55. House PR. Personality of the tinnitus patient. In: *Tinnitus*, Pitman Books, London (Ciba Found. Symp. 85) 1981; pp 193-8.
56. House WF. Surgical exposure of the internal auditory canal and its contents through the middle cranial fossa. *Laryngoscope* 1961; 71: 1363-85.
57. House WF, Glasscock III ME. Glomus tympanicum tumors. *Arch Otolaryngol* 1968; 87: 550-4.
58. Huizing EH. Ohrensausen. In: *HNO heilkunde*, Ed Berendes e.a. 1966; pp 1834-42. Georg Thieme, Stuttgart.
59. Hulterantz E, Hillerdal M, Angelborg C. Effect of nicotinic acid on cochlear blood flow. *Archives of ORL* 1982; 234: 151-5.
60. Israel JM, Connelly JS, McTigue ST, Brummett, RE, Brown J. Lidocaine in the treatment of tinnitus aurium. *Arch Otolaryngol* 1982; 108: 471-3.
61. Jongkees LBW. Over oorsuizen, de droge mond, keelpijn en andere dingen die niet overgaan. *Ned Tijdschr Geneesk* 1982; 126: 2332-4.
62. Jones IH, Knudsen VO. Certain aspects of tinnitus, particularly treatment. *Laryngoscope* 1928; 38: 597-611.
63. Josephson EM. A method of measurement of tinnitus aurium. *Arch Otolaryngol* 1931; 14: 282-3.
64. Kiessling J. Tinnitus-Masker und Hörgeräte zur Verdeckung von Ohrgeräuschen. *HNO* 1980; 28: 383-8.
65. Köppe HG. The development of mexiletine. *Postgrad Med J* 1977; Suppl 1: 22-4.
66. Kwee HL, Struben WH. Tinnitus and myoclonus. *J Laryng Otol* 1972; 86: 237-41.
67. Lalka D, Meyer MB, Duce BR, Elvin AT. Kinetics of the oral antiarrhythmic lidocaine congener, tocainide. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 19: 757-66.
68. Lempert J. Tympanosympathectomy. *Arch Otolaryngol* 1946; 43: 199-212.
69. Lempert J. Lempert decompression operation for hydrops of the endolymphatic labyrinth in Menière's disease. *Arch Otolaryngol* 1948; 47: 551-70.

70. Lewis RS. The effects of cervical sympathectomy in Menière's disease. *J Laryngol Otol* 1954; 68: 636-42.
71. Lillie HI, Horton BT, Thornell WC. Menière's symptom complex: observations on the hearing of patients treated with histamine. *Ann Otol* 1944; 53: 717-41.
72. Lobel MJ. Clinical studies with parenteral vitamin - a therapy in deafness. *The eye, ear, nose, throat monthly* 1949; 28: 213-9.
73. Lyons GD, Melancon BB, Kearly NL, Zimny M. The otological aspects of palatal myoclonus. *Laryngoscope* 1976; 86: 930-5.
74. Mackinnon DM. Objective tinnitus due to palatal myoclonus. *J Laryngol Otol* 1968; 82: 369-74.
75. Marks NJ, Onisiphoron C, Trounce JR. The effect of single doses of amylobarbitone sodium and carbamazepine in tinnitus. *J Laryngol Otol* 1981; 95: 941-5.
76. Martin FW, Colman BH. Tinnitus: a double-blind cross-over controlled trial to evaluate the use of lignocaine. *Clin Otolaryngol Allied Sci (Oxf.)* 1980; 5: 3-11.
77. McAuliffe GB. Dilatation and stenosis of the Eustachian tube. *New York Eye + Ear Infirmary Rep* 1898; 6: 116-8.
78. McGormick MS, Thomas JN. Mexiletine in the relief of tinnitus: a report on a sequential double-blind cross-over trial. *Clin Otolaryngol Allied Sci (Oxf.)* 1981; 6: 255-8.
79. Melding PS, Goodey RJ. The treatment of tinnitus with anticonvulsants. *J Laryngol Otol* 1979; 93: 111-22.
80. Melding PS, Goodey RJ, Thorne PR. The use of intravenous lignocaine in the diagnosis and treatment of tinnitus. *J Laryngol Otol* 1978; 92: 115-21.
81. Mellanby E. Experimental production of deafness in young animals by diet. *J Physiol* 1938; 94: 380-96.
82. Miller JB. Patulous Eustachian tube. *Arch Otolaryngol* 1961; 73: 310-21.
83. Moore PM, Miller JB. Patulous Eustachian tube. *Arch Otolaryngol* 1951; 54: 643-50.
84. Mygind SH. Further labyrinthine studies. *Acta Otolaryngol* 1948; Suppl. 68: 7-50.
85. Nanninga KS. Een merkwaardig geruis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1948; 92: 3642-4.
86. Ott PM. Tinnitus venöser Genese. *Laryng Rhinol* 1977; 56: 339-41.
87. Passe ERG. Sympathectomy in relation to Menière's disease, nerve deafness and tinnitus. *Acta Otolaryngol (Stockh.)* 1952; 42: 133-51.
88. Perlman HB. Effect on the ear of vitamin A feeding after severe depletion. *Arch Otolaryngol* 1949; 50: 20-35.
89. Plate S, Johnson NJ, Nødskov Pederson S, Thomsen KA. The frequency of patulous Eustachian tubes in pregnancy. *Clin Otolaryngol Allied Sci (Oxf.)* 1979; 4: 393-400.
90. Portmann M, Cazals Y, Negrevergne M, Aran JM. Temporary tinnitus suppression in man through electrical stimulation of the cochlea. *Acta Otolaryng (Stockh.)* 1979; 87: 294-9.
91. Pulec JL. Abnormally patent Eustachian tube: treatment with injection of polytetrafluoroethylene (teflon) paste. *Laryngoscope* 1967; 77: 1543-51.
92. Pulec JL. Labyrinthectomy: indications, technique and results. *Laryngoscope* 1974; 84: 1552-73.
93. Pulec JL, Horwitz MJ. Diseases of the Eustachian tube. In: *Otolaryngology*, Eds M.M. Paparella and D.A. Shumrich, 1973; vol 2, pp 75-92, W.B. Saunders, Philadelphia.
94. Pulec JL, Simonton KM. Palatal myoclonus: a report of two cases. *Laryngoscope* 1961; 71: 668-71.
95. Pulec JL, Simonton KM. Abnormal patency of the Eustachian tube. *Laryngoscope* 1964; 74: 267-71.
96. Rahko T, Häkkinen V. Carbamazepine in the treatment of objective myoclonus tinnitus. *J Laryngol Otol* 1979; 93: 123-7.
97. Ritter K. Zum Problem des objectiven Tinnitus und palatinalen Myoclonus. *Z Laryng Rhinol* 1973; 52: 573-7.
98. Roeser RJ, Price DR. Clinical experience with tinnitus masking. *Ear and Hearing* 1980; 1: 63-7.
99. Rose DE. Tinnitus maskers: a follow-up. *Ear and Hearing* 1980; 1: 69-70.
100. Saltzmann M, Ersner MS. A hearing aid for the relief of tinnitus aurium. *Laryngoscope* 1947; 57: 358-66.

101. Sataloff JJ. Objective tinnitus. *Ann Otol* 1949; 58: 1082-4.
102. Scheinberg P. The effect of nicotinic acid on the cerebral circulation. *Circulation* 1950; 1: 1148-54.
103. Schleuning AJ, Johnson RM, Vernon JA. Evaluation of a tinnitus masking program: a follow-up study of 598 patients. *Ear and Hearing* 1980; 1: 71-4.
104. Schwartz HW. Head noises of muscular origin. *J Laryngol Otol* 1948; 62: 746-51.
105. Seymour JC, Tappin JW. The effect of sympathetic stimulation upon the cochlear microphonic potentials. *Acta Otolaryng* 1953; 42: 167-74.
106. Shambaugh GE. Continuously open Eustachian tube. *Arch Otolaryngol* 1938; 27: 420-5.
107. Shambaugh GE, Jennes ML. Therapy of nerve deafness and tinnitus aurium. *Arch Otolaryngol* 1942; 35: 513-22.
108. Shea JJ, Emmett JR. The medical treatment of tinnitus. *J Laryngol Otol* 1981; Suppl 4: 130-8.
109. Shea JJ, Harell M. Management of tinnitus aurium with lidocaine and carbamazepine. *Laryngoscope* 1978; 88: 1477-84.
110. Simonton KM. Abnormal patency of the Eustachian tube. *Laryngoscope* 1957; 57: 342-59.
111. Simonton KM, Sciarra PA. Destructive labyrinthectomy: study of prognosis of postoperative disability. *Ann Otol* 1958; 67: 775-88.
112. Smith ER. The development of tocainide. In: Workshop on tocainide, 1981; pp 18-23. A. Pottage en L. Rijdén, AB Hässle, Mölndal., Zweden.
113. Sohn RS, Ferrendelli JA. Anticonvulsant drug mechanisms. *Arch Neurol* 1976; 33: 636-9.
114. Steptoe J. Biofeedback: experimental research and clinical application. In: Psychosomatics and biofeedback. Ed WHG Wolters en G. Sinnema. Bohn, Scheltema en Holkema, Utrecht en Martinus Nijhoff, Den Haag, Boston, 1979; pp 11-25.
115. Stroud MH, Spector GJ, Maisel RH. Patulous Eustachian tube syndrome. *Arch Otolaryngol* 1974; 99: 419-421.
116. Suchs OW. The abnormally open Eustachian tube. *Laryngoscope* 1960; 70: 1418-26.
117. Toynbee J. On the muscles which open the Eustachian tube. *Proc Roy Soc London* 1853; 6: 286.
118. Vernon JA. Tinnitus. *Hearing Aid J* 1975; 13: 82-3.
119. Vernon JA. Attempts to relieve tinnitus. *J Am Aud Soc* 1977; 2: 124-31.
120. Vernon JA. Some observations on residual inhibition. In: Sensorineural hearing loss, vertigo and tinnitus. Ed MM Paparella en WL Meyerhoff. Williams and Wilkins Baltimore/Londen. 1981; pp 138-43.
121. Vernon JA. The history of masking as applied to tinnitus. *J Laryng Otol* 1981; Suppl. 4: 76-9.
122. Vernon JA, Meikle MB. Tinnitus masking: unresolved problems. In: Tinnitus, Pitman Books, Londen (Ciba Found. Symp. 85). 1981; pp 239-56.
123. Vernon JA, Schleuning AJ. Tinnitus: a new management. *Laryngoscope* 1978; 88: 413-9.
124. Vernon JA, Schleuning AJ, Odell L, Hughes F. A tinnitus clinic. *Ear Nose Throat J* 1977; 56: 181-9.
125. Versteegh RM. Objectieve tinnitus. *Ned Tijdschr Geneesk* 1954; 98: 354-6.
126. Volta A. On the electricity excited by mere contact of conducting substances of different kinds. *Trans Roy Soc Phil* 1800; 90: 403-31.
127. Word PH, Babin R, Calcaterra ThC, Konrad HR. Operative treatment of surgical lesions with objective tinnitus. *Ann Otol* 1975; 84: 473-82.
128. Warrick JW. Stellate ganglion block in the treatment of Menière's disease and in the symptomatic relief of tinnitus. *Br J Anaesth* 1969; 41: 699-702.
129. Wedel H von, Opitz HJ. Ein Beitrag zur Behandlung von Ohrgeräuschen mit Tinnitus-Maskern. *Z Laryng Rhinol* 1980; 59: 542-7.
130. Wigand ME, Hellweg FC, Berg M. Tinnitus nach Eingriffen am achten Hirnnerven. *Laryng Rhinol Otol* 1982; 61: 132-4.
131. Wilmot TJ. Sympathectomy for inner-ear vascular insufficiency. *J Laryngol Otol* 1961; 75: 259-67.
132. Zöllner F. Anatomie, Physiologie, Pathologie und Klinik der Ohrtrumpete, Berlin, Springer Verlag.

EIGEN ONDERZOEK

Hoofdstuk IV

EEN HINDERLIJK GELUID IN OOR OF HOOFD BIJ 118 PATIËNTEN

IV.1. Inleiding

Tussen juni 1981 en juni 1983 werden 118 patiënten onderzocht, die een hinderlijk geluid in oor of hoofd als primaire klacht hadden. In dit hoofdstuk wordt het onderzoek van deze patiënten beschreven. De verschillende onderzoeksmethoden worden geanalyseerd, waarna getracht wordt een zinvol onderzoekschema op te stellen.

Allereerst wordt onderscheid gemaakt tussen patiënten met lichaamsgeluiden en die met tinnitus. Door een gerichte anamnese en KNO spiegelonderzoek kan dit onderscheid worden gemaakt. Patiënten met vasculaire lichaamsgeluiden klagen over een pulserend, synchroon met de hartslag optredend geluid. In de meeste gevallen is dit door auscultatie van mastoid, gehoorgang of hals te objectiveren. Met angiografische technieken zijn deze vasculaire afwijkingen te onderkennen, zoals beschreven in hoofdstuk III.

Patiënten met musculaire lichaamsgeluiden klagen over een ratelend getik. Bij inspectie van de mondholte kunnen clonische contracties worden gezien van mond, tong en/of farynxmusculatuur²⁹ zoals beschreven in hoofdstuk III.2.2. De tikken kunnen geobjectiveerd worden door auscultatie van de gehoorgang of door registratie met behulp van een microfoon. De spiercontracties kunnen worden geregistreerd met tympanografie.

Patiënten met een open buis van Eustachius klagen over een synchroon met de ademhaling optredend typisch stormachtig geluid, dat ophoudt als door de mond wordt geademd. Tevens kan er een hinderlijk drukgevoel in de oren aanwezig zijn. De eigen stem klinkt zeer luid en hol.²³ Bij onderzoek wordt in het algemeen een normaal trommelvlies gezien, dat met de ademhaling heen en weer beweegt. Bij auscultatie van de gehoorgang wordt een geruis gehoord.

Afwijkingen in het kaakgewricht die bij het kauwen storende geluiden geven zullen door de relatie met het kauwen makkelijk te onderkennen zijn.

IV.2. Zes patiënten met lichaamsgeluiden

Van de onderzochte patiënten bleken de klachten bij 6 patiënten (5%) door lichaamsgeluiden te worden veroorzaakt. Eén patiënt, welke gravida was, bleek een open buis van Eustachius te hebben. De functie ervan herstelde in de 5e maand van de zwangerschap spontaan.

Vijf patiënten bleken myoclonus van farynx- of mondbodemmusculatuur te hebben. In twee gevallen bleek het advies om met het tikken op te houden effectief. Medicatie met 2 dd 100 mg carbamazepine gedurende enkele weken bleek in twee andere gevallen een goed en blijvend resultaat te geven. Bij 1 patiënt werd ondanks de vermelde behandelingsmethoden geen gunstig resultaat verkregen.

IV.3. 112 patiënten met tinnitus

Van de 118 patiënten met een hinderlijk geluid in oor of hoofd bleken er 112 tinnitus te hebben, die tenminste 6 weken bestond. Deze patiënten werden verder geanalyseerd.

IV.3.1. Methode

Anamnese

Met de patiënten werd de onderstaande vragenlijst besproken, die door de onderzoeker werd ingevuld.

Die vragen zijn in een aantal rubrieken in te delen:

- I. bijzonderheden tinnitus
- II. verdere otologische anamnese
- III. vragen gericht op een mogelijke oorzaak

Vragenlijst voor tinnitus anamnese

- I. **Bijzonderheden tinnitus**
Beschrijving van tinnitus.
Sinds wanneer heeft u last van oorsuizen?
Aan welke kant hebt U oorsuizen?
Is het continu aanwezig?
Indien periodiek, beschrijf perioden.

Heeft het suizen een pulserend karakter?
Verergert het suizen als U zenuwachtig bent?
Verergert het suizen als U lichamelijk moe bent?
Verergert het suizen als U bloot gestaan hebt aan een hard geluid?
Zijn er nog andere omstandigheden, waarbij het suizen verergert?
Wanneer heeft U het meeste last? 's Morgens, 's middags of 's avonds?
Heeft U veel hinder van het oorsuizen?
Kunt U goed (in)slapen?
Heeft de menstruatie invloed en zo ja wanneer? Ervoor of tijdens?
Heeft U wel eens hoofdpijn?
Is er oorsuizen in de familie?

II. Verdere otologische anamnese

Is het gehoor links verminderd?
Is het gehoor rechts verminderd?
Is het gehoorsverlies wisselend of steeds hetzelfde?
Wisselt het suizen ook met het gehoorverlies?
Heeft U wel eens last van duizeligheid?
Zo ja, kunt U dit omschrijven?
Is er verband tussen duizeligheid en oorsuizen?
Heeft U vroeger oorontsteking c.q. een loopoor gehad?
Is er doofheid in de familie?
Zijn er andere oorzaken in de familie?

III. Vragen gericht op een mogelijke oorzaak

Heeft U wel eens een klap tegen het hoofd gehad of bent U wel eens hard op het hoofd gevallen?
Zo ja, is er verband met de klap en het ontstaan van het oorsuizen?
Bent U wel eens in of aan het hoofd geopereerd?
Heeft U in het verleden veel in lawaai gewerkt?
Met welke hand schrijft U?
Rookt U? Zo ja, hoeveel?
Gebruikt U medicijnen? Zo ja, welke en hoeveel?

Onderzoek

Het onderzoek bestond naast het KNO-onderzoek uit bloeddrukmeting, hematologisch en bloedchemisch onderzoek. Hierbij werden bepaald: BSE, Hb, leucocytengetal, differentiatie der leucocyten, Na, K, ureum, creatinine, SGOT, SGPT, alkalische fosfatase en T₄.

Röntgenfoto's volgens Steenhuis werden gemaakt om eventuele verwijding van de inwendige gehoorgang te onderkennen. Schüller opnamen werden gemaakt om het mastoid celsysteem te beoordelen. Op indicatie werden neusbijholtenfoto's of een orthopanthogram gemaakt. Bij alle patiënten werd audiometrisch onderzoek verricht. Dit bestond uit een toondrempelaudiogram, een spraakaudiogram, een tone decay test, waar mogelijk een ABLB-test en een stapedi reflex decay test.

Electronystagmografisch en calorisch onderzoek werd niet bij alle patiënten verricht. Dit onderzoek werd wel verricht in geval van duizelig-

heidsklachten of als het overige onderzoek aanleiding gaf tot verdenking op retrocochleaire pathologie. Door vergelijking van de tinnitus met een aangeboden zuivere toon of ruis aan het *contralaterale* oor werden vastgelegd:

- het karakter van de tinnitus: een zuivere toon, een ruis met een smalle frequentieband of een ruis met alle frequenties
- de frequentie van de tinnitus
- de luidheid van de tinnitus (sensation level)

Door het aanbieden van geluid met een karakter en frequentie welke zoveel mogelijk overeenkomt met de tinnitus aan het *homolaterale* oor, werden vastgelegd:

- de minimale luidheid van het geluid dat de tinnitus juist maskeert (minimal masking level)
- de residual inhibition. Dit is de tijd, waarin de tinnitus afwezig is of minder luid is dan tevoren na aanbieden van het geluid op minimal masking level gedurende 1 minuut.

IV.3.2. Resultaten en discussie

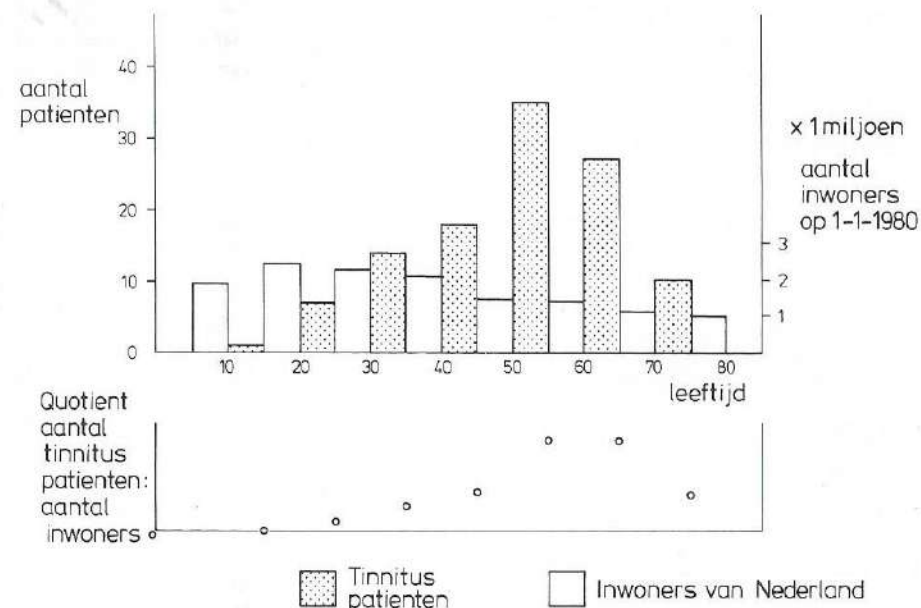
IV.3.2.1. Anamnese

Voor de gegevens van dit hoofdstuk werden onderzocht 112 patiënten. Er waren 53 vrouwen (47%) en 59 mannen (53%). De leeftijd was gemiddeld 52 jaar met een spreiding van 17 tot 78 jaar. Figuur IV.1. geeft een verdeling naar leeftijd van 112 patiënten, vergeleken met de verdeling naar leeftijd van de totale Nederlandse bevolking op 1.1.1980.³ De meeste patiënten per bevolkingsgroep naar leeftijd vindt men in de groepen tussen 50 en 70 jaar. Dit komt overeen met de gegevens uit de literatuur.¹¹ Uit Figuur IV.1. blijkt tevens dat de klacht tinnitus bij kinderen weinig voorkomt. Uit studies bij schoolkinderen met een afwijkend gehoor blijkt bij ongeveer de helft tinnitus voor te komen, zonder dat zij hierover geklaagd hadden.^{8,22} Kinderen ervaren tinnitus zelden als klacht.

Duur der klachten

De gemiddelde duur van de klachten was 5,4 jaar met een spreiding van 2 maanden tot 5,6 jaar. De mediaan was 2,1 jaar. Tabel IV.1. geeft een overzicht van de verdeling van de patiënten naar duur van de klachten.

Deze verdeling komt ongeveer overeen met gegevens in de literatuur.²¹ Statistische analyse van de vergelijking van de klachtduur en de leeftijd



Figuur IV.1. De leeftijdsverdeling van 112 patiënten met hinderlijke tinnitus, vergeleken met de leeftijdsverdeling van de Nederlandse bevolking op 1 januari 1980.³

In het onderste gedeelte wordt deze vergelijking in een relatieve schaal als quotiënt weergegeven per leeftijdscategorie. In de groep jonger dan 20 jaar blijken vrijwel geen mensen hinder te hebben van tinnitus. Relatief de meeste lijders bevinden zich in de groepen tussen 50 en 70 jaar.

van de patiënten in onze serie toont geen verband aan ($p=0,109$; Spearman's test). Het blijkt dat de klachten ook op hoge leeftijd kunnen beginnen.

Tabel IV.1. Duur van de tinnitus bij 112 patiënten.

Duur (jaren)	n	%
<1	25	22
1- 2	29	26
2- 5	22	20
5-10	20	18
>10	16	14

Mate van hinder

De mate van hinder werd van elke patiënt gerubriceerd in een 6-puntschaal volgens tabel IV.2. De patiënten werden voor dit onderzoek

geselecteerd, als men aangaf hinder van tinnitus te hebben; alle patiënten scoorden bij aanvang van het onderzoek dus 4 of 5. Zestig patiënten (54%) gaven aan hinderlijke tinnitus te hebben, terwijl 52 patiënten (46%) zeer hinderlijke tinnitus hadden. De resultaten van therapie worden later in dezelfde schaal gemeten, zoals beschreven in hoofdstuk V.3.1.

Tabel IV.2. Zes puntsschaal van de mate van hinder van tinnitus.

0	geen tinnitus
1	alleen in stilte hoorbaar
2	nauwelijks hoorbaar
3	hoorbaar, maar niet hinderlijk
4	hinderlijk
5	zeer hinderlijk

Continuïteit van tinnitus

Een geluidssensatie met een pulserend karakter, synchroon met de hartslag, wordt aangegeven door 14 patiënten (13%). Bij geen van deze patiënten kon de klacht geobjectiveerd worden, zodat het geen lichaamsgeluid betrof, zoals gedefinieerd in hoofdstuk I. Tien patiënten (9%) hadden niet altijd hinder van tinnitus. Een bepaald patroon of bepaalde provocerende momenten konden door hen niet worden aangegeven. De overige 102 patiënten (91%) hadden altijd hinder, waarbij de mate van hinder in de loop van de dag wel kon verschillen. In tabel IV.3. is aangegeven in welke periode van de dag de meeste hinder werd ondervonden.

Tabel IV.3. Perioden waarin de meeste hinder van tinnitus werd ondervonden door 112 patiënten. Bij 56% der patiënten wisselt de hinder binnen het etmaal.

Perioden met de meeste hinder	n	%
's Ochtends bij opstaan	15	13
's Middags	1	1
's Avonds en 's nachts	28	25
De gehele dag	49	44
Wisselend	19	17

Als men niet gedurende de gehele dag last had, trad in de meeste gevallen de grootste hinder 's ochtends of 's avonds op. Mogelijk werd dit in deze stille perioden veroorzaakt door een gebrek aan maskerend omgevingslawaai. Opvallend is hoe weinig in de namiddag de meeste hinder wordt

aangegeven. Deze gegevens komen ongeveer overeen met die van de literatuur.¹¹

Invloed op het slapen

Elke patiënt werd gevraagd of het suizen het inslapen beïnvloedde. Bij 69 patiënten (62%) was er geen nadelige invloed. Weinig hinder bij het inslapen hadden 16 patiënten (14%) en veel hinder hadden 27 patiënten (24%). Geen der patiënten nam maatregelen om de tinnitus te maskeren, bijvoorbeeld door een zacht spelende radio of een luid tikkende wekker. Elf patiënten (10%) gebruikten vanwege de hinder door tinnitus bij inslapen een slaaptablet.

Invloed van vermoeidheid en psychische spanning

Psychische spanning werd door 65 patiënten (58%) als een verergerende factor op tinnitus ervaren. Vermoeidheid als provocerend moment werd door 57 patiënten (51%) ervaren. In de literatuur echter wordt gewezen op de psychische druk die tinnitus op een patiënt legt.^{7,15} Waarschijnlijk is er sprake van een wisselwerking, waardoor de klachten verergeren. De patiënten zijn in een vicieuze cirkel geraakt.

De invloed van menstruatie

In de onderzochte groep van patiënten waren 14 vrouwen die menstrueerden. Slechts bij 3 ervan was er een samenhang van klachtenpatroon en menstruatiecyclus. Twee vrouwen hadden verergering tijdens de menstruatie, terwijl 1 vrouw verergering had tijdens de dagen ervoor. Bij geen der vrouwen trad tinnitus uitsluitend tijdens of voor de menses op. Menstruatie is in deze serie geen oorzaak voor tinnitus gebleken, wel kan het tijdens of vooraf, mogelijk indirect, tinnitus verergeren.

Localisatie van de waarneming

Eenzijdige tinnitus kwam voor bij 69 patiënten (62%). Dubbelzijdige tinnitus werd gevonden bij 34 patiënten (30%), terwijl 9 patiënten (8%) hun tinnitus niet in een oor, maar in het hoofd localiseerden, zoals weergegeven in tabel IV.4.

Deze gegevens zijn niet in overeenstemming met andere studies,^{12,27} die een duidelijk hoger percentage localisatie in het linker oor vermelden dan in het rechter. Hazell et al¹² vermeldten in een serie van 61 patiënten 21% localisatie rechts en 46% links. Een etiologische factor welke verband houdt met de dominantie van een hersenhemisfeer, wordt door hen verondersteld.

In onze serie waren 96 patiënten (86%) rechtshandig en 16 (14%) linkshandig. De gegevens van dominantie van hemisfeer en localisatie van

Tabel IV.4. Localisatie van de tinnitus bij 112 patiënten. Unilaterale tinnitus komt voor bij meer dan de helft der patiënten.

Localisatie	n	%
Rechter oor	39	35
Linker oor	30	27
Rechts < Links	9	8
Links < Rechts	12	11
Beide oren gelijk	13	11
In het hoofd	9	8

tinnitus werden vergeleken. Van de linkshandigen hadden 8 patiënten uitsluitend of overwegend rechtszijdige tinnitus en 6 uitsluitend of overwegend linkszijdige tinnitus. Van de rechtshandigen hadden 40 patiënten uitsluitend of overwegend rechtszijdige tinnitus en 36 uitsluitend of overwegend linkszijdige tinnitus. Deze verschillen zijn niet significant en uit deze gegevens kan dus niet worden geconcludeerd, dat een dominante hemisfeer een factor is in de localisatie van tinnitus.

Andere factoren van mogelijk belang voor de diagnostiek van tinnitus.

Duizeligheid

Van de onderzochte patiënten hadden er 11 tijdens de onderzoeksperiode duizeligheidsaanvallen, waarbij tinnitus verergerde. Na uitgebreid oto-vestibulair onderzoek werd bij deze patiënten de diagnose Morbus Menière gesteld.

Otitis media

Frequente otitiden hadden 14 patiënten (13%) in het verleden gehad. Elf patiënten (10%) hadden een enkele maal otitis gehad, terwijl 87 patiënten (78%) nooit otitis media hadden doorgemaakt. Bij geen der patiënten was er manifeste otitis media chronica of acuta.

Trauma capitis

Trauma capitis was bij 25 patiënten voorgekomen, doch slechts 5 patiënten (4%) gaven een duidelijk verband in de tijd aan tussen het trauma en de tinnitus.

Operaties in het hoofd-hals gebied

Bij 86 patiënten was nooit een operatie in het hoofd-halsgebied verricht. Bij 6 patiënten was in het verleden wegens chronische otitis media een sanerende ooroperatie verricht. Bij 3 patiënten was een perceptief gehoors-

verlies ontstaan als complicatie van de operatie. Aansluitend aan de operatie waren tinnitusklaften ontstaan. De drie andere patiënten waren meer dan 15 jaar voor het ontstaan van de tinnitus geopereerd, waarbij een conservatieve radicaalholte werd geformeerd. De reeds preoperatief bestaande tinnitus veranderde niet door de operatie. Ooroperaties ter behandeling van chronische otitis media blijken in deze serie geen aanleiding te hebben gegeven tot tinnitus, tenzij, zoals in drie gevallen was gebeurd, het binnenoor beschadigd was. In de andere drie gevallen lijkt er, gezien de lange periode tussen operatie en ontstaan van tinnitus, geen verband te bestaan, temeer daar alle drie dubbelzijdige tinnitus hadden.

Veertien patiënten hadden een septumcorrectie ondergaan. Bij 3 patiënten was deze operatie verricht na het ontstaan van tinnitus en bij 11 ervoor. Postoperatief bleken de klachten onveranderd. Bij de overige 11 patiënten was er geen verband tussen het optreden van de klachten en de operatie. De tijd ertussen varieerde van 1 tot 21 jaar. Een operatie volgens Caldwell-Luc ondergingen 2 patiënten. Ook in deze gevallen was er geen verband in de tijd tussen het ontstaan van tinnitus en de operatie.

Een neurochirurgische operatie ondergingen 4 patiënten. In al deze gevallen was de tinnitus opgetreden aansluitend aan de operatie. Het betrof hier de volgende ingrepen:

- doorsnijding n. trigeminus via fossa posterior
- ontlasting subduraal hematoom pariëtaal
- transseptale hypofysectomie
- lumbale herniëctomie

Hoewel de tinnitusklaften duidelijk in alle gevallen aansluitend aan de operatie ontstonden, is het mechanisme onduidelijk. Alle vier gevallen betrof het eenzijdige tinnitus; bij de fossa posterior operatie en de subdurale hematoom ontlasting aan dezelfde zijde.

IV.3.2.2. Onderzoek

Bij het KNO spiegelonderzoek werden de volgende bevindingen gedaan. Bij *otoscopie* van het aangedane oor werd bij geen der patiënten een actieve of chronische ontsteking gezien. In 3 gevallen was er een rustige radicaalholte. In 4 gevallen werd een sterk verlittekend trommelvlies gezien. De overige trommelvliezen waren niet afwijkend. Bij *rhinoscopie anterior* werd bij 45 patiënten een septumafwijking gezien. In geen der gevallen was er een impactie in de laterale wand en altijd was er een goede passage. Een argument voor een septumafwijking als predisponerende factor voor tinnitus zou kunnen zijn het optreden van tinnitus voornamelijk aan de

zijde van de septumafwijking. In ons onderzoek bleken van de 45 patiënten met een geringe septumafwijking 22 unilaterale tinnitus homolateraal te hebben. Ter controle werden de gegevens van 251 patiënten onderzocht, welke van juni 1981 tot juni 1983 een neuseptumcorrectie ondergingen. Twee van deze patiënten hadden hinderlijke tinnitus, welke na de operatie bij geen van beide verdwenen bleek. Uit ons onderzoek kan niet geconcludeerd worden, dat afwijkingen aan het neuseptum tinnitus kunnen veroorzaken. Ook bij het overige KNO spiegelonderzoek werden bij geen der patiënten aanwijzingen gevonden voor pathologie.

Bij auscultatie van de mastoïden, hals en gehoorgangen werd bij geen der patiënten een geluid waargenomen. Met name bij de 14 patiënten, die een pulserende tinnitus aangaven, synchroon aan de hartslag, werd geen geluid gehoord door de onderzoeker. Bij geen der patiënten werden in het bloedonderzoek afwijkingen gevonden in het bloedbeeld, de nier- en leverfunctie of de schildklierfunctie. In alle gevallen was de test op lues, de serum haemagglutinatietest, negatief.

Bij één patiënt werd een verhoogde bloeddruk gevonden (185/105 RR). Acht patiënten waren onder medicamenteuze behandeling voor hypertensie.

In 30 van een serie van 76 patiënten met ernstige essentiële hypertensie werd door Johnson en Zonderman, tinnitus gezien²⁰ die verdween na regulering van de bloeddruk.

Röntgenonderzoek van de ossa petrosa

Bij alle patiënten werd röntgenologisch onderzoek van de ossa petrosa verricht. In 16 gevallen werd het maken van een petrosuplanigram nodig geacht. In geen der gevallen werd uiteindelijk een aanwijzing voor pathologie van de inwendige gehoorgangen en petrosa vastgesteld.

Röntgenonderzoek van de cervicale wervelkolom

Vele clinici veronderstellen een relatie tussen tinnitus en afwijkingen in de cervicale wervelkolom. Gedacht wordt dat arthrose, discopathie of foramenvernaauwing via myogene of neurogene afwijkingen reflectoir tinnitus zou kunnen veroorzaken. Om dit na te gaan werden de resultaten van röntgenologisch onderzoek van de cervicale wervelkolom bij patiënten met tinnitus vergeleken met die van een even grote groep patiënten zonder tinnitus. Bij 50 patiënten uit onze serie werd de cervicale wervelkolom röntgenologisch onderzocht. Zij gaven aan wel eens een stijf of pijnlijk gevoel in de nek of hoofdpijn te hebben. De bevindingen bij deze patiënten werden vergeleken met die bij 50 patiënten zonder tinnitus bij wie de cervicale wervelkolom om diezelfde reden werd onderzocht als in de groep

met tinnitus. De gemiddelde leeftijd van de groep patiënten met tinnitus was 49 jaar. In tabel IV.5. worden de gevonden afwijkingen in beide groepen weergegeven. Het blijkt dat in de groep patiënten met tinnitus niet meer afwijkingen worden gevonden dan in de groep patiënten zonder tinnitus. Dit geldt ook voor elk van de specifieke afwijkingen, die werden gezien. Daar de beide groepen ongeveer overeenkomen wat betreft leeftijd en indicatiestelling voor dit onderzoek, kan gezegd worden, dat bij patiënten met tinnitus niet meer afwijkingen in de cervicale wervelkolom geconstateerd worden dan bij patiënten zonder tinnitus. Een causaal verband tussen deze afwijkingen en tinnitus is dan ook onwaarschijnlijk.

Tabel IV.5. Röntgenologische afwijkingen in de cervicale wervelkolom bij 50 patiënten met tinnitus en bij 50 patiënten zonder tinnitus.

Afwijking	Patiënten met tinnitus		Patiënten zonder tinnitus	
Arthrose	6	n=21	17	n=27
Discopathie	15		16	
Foramenverwijding	12		12	
Niet afwijkend	29		23	
Totaal	50		50	

Vestibulair onderzoek

Bij 27 patiënten werd electronystagmografisch en calorisch onderzoek verricht, waarbij in 14 gevallen geen afwijkingen werden gemeten. Bij 11 patiënten werd een verminderd prikkelbaar labirynth gemeten. Dit droeg in alle gevallen bij tot de diagnose M. Menière. Het electronystagmografisch en calorisch onderzoek is van nut gebleken als bijdrage van de diagnostiek van M. Menière¹⁶ en brughoeftumoren.¹⁷ Goldstein en Shulman⁶ pleiten voor een volledige vestibulaire evaluatie bij patiënten met tinnitus. Hun onderzoek bij 112 patiënten levert hiervoor echter geen argumenten.

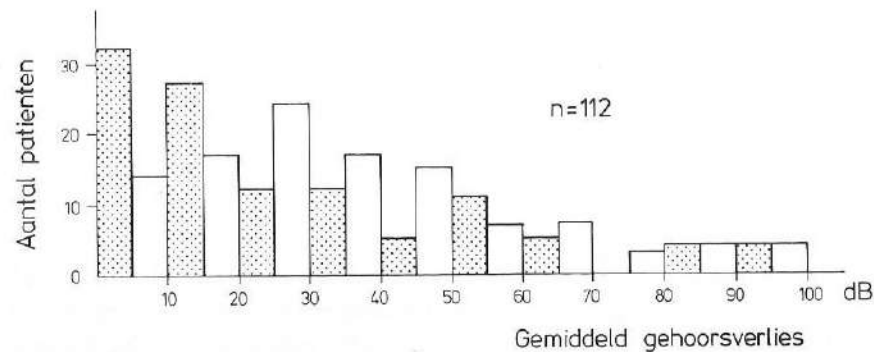
Als onderdeel van de diagnostiek van specifiek vestibulaire ziektebeelden en bij aanwijzingen voor retrocochleaire pathologie is het ENG-onderzoek van belang. Als screeningsonderzoek bij tinnitus achten wij dit onderzoek echter te belastend en te kostbaar in vergelijking met de te verwachten informatie.

Audiometrisch onderzoek

Bij alle patiënten werd een toondrempel- en een spraakaudiogram gemaakt. Het toondrempelaudiogram van het oor met de meest hinderlijke

tinnitus werd geanalyseerd. Het audiogram was bij 101 patiënten (90%) abnormaal. In 3% betrof het een geleidingsverlies en in 87% een perceptief gehoorsverlies. In ongeveer de helft hiervan (52 patiënten) was het perceptief verlies voornamelijk gelocaliseerd in de hoge tonen, bij ongeveer een kwart ervan (25 patiënten) was het een vlak verlies. Bij slechts 11 patiënten (10%) werd een lage tonen perceptief verlies gemeten. Een duidelijke dip rond de 4000 Hz werd bij 10 patiënten (9%) gemeten. In een willekeurige controlegroep van 100 patiënten met een perceptief gehoorsverlies zonder tinnitus had 63% een gehoorsverlies in de hoge tonen; bij 23% was er een vlak verlies; bij 7% bleek er een lage tonen verlies en bij 7% bleek er een dip bij 4 kHz. De vorm van het audiogram bij tinnituspatiënten met een perceptief gehoorsverlies verschilt niet duidelijk ten opzichte van de vorm bij patiënten zonder tinnitus met een perceptief gehoorsverlies.

Het gemiddelde gehoorsverlies van 112 patiënten met tinnitus is weergegeven in figuur IV.2.



Figuur IV.2. Het gemiddelde gehoorsverlies bij 112 patiënten met hinderlijke tinnitus. Het niet gearceerde histogram geeft het gemiddelde gehoorsverlies gemeten bij de frequenties 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2; 4 en 8 kHz weer. Het gearceerde histogram geeft het gemiddelde gehoorsverlies, gemeten bij de frequenties van het spraakgebied (0,5, 1 en 2 kHz, het zogenoemde Fletchergemiddelde) weer.

Audiometrisch onderzoek naar retrocochleaire pathologie

Ongeveer 10% van brughoektumoren heeft als eerste symptoom tinnitus.^{2,5} Gezien de ernst van deze aandoening moet bij een patiënt met tinnitus gezocht worden naar retrocochleaire pathologie. Er zijn een aantal audiometrische testen, die hiervoor van belang zijn.

Toondrempelaudiogram

In een overzicht van preoperatieve audiometrische gegevens van 500 patiënten met bewezen brughoektumoren vond Johnson¹⁹ in alle gevallen een perceptief gehoorsverlies in het toondrempelaudiogram. Het toondrempelaudiogram is dus in hoge mate sensitief voor brughoektumoren (100%) doch uiteraard in het geheel niet specifiek.

Spraakaudiogram

Het spraakaudiogram is van belang om discrepanties te onderscheiden tussen het gemiddelde verlies in het spraakgebied in het toondrempelaudiogram en de resultaten van de spraakverstaanbaarheid. Een slechter spraakaudiogram dan verwacht zou kunnen worden op grond van het gemiddelde verlies in het spraakgebied in het toondrempelaudiogram wijst op een retrocochleaire pathologie. Johnson¹⁹ vermeldt dat 35% van zijn 500 patiënten met een brughoektumor geen enkele spraakdiscriminatie in het betreffende oor had en dat bij 20% de spraakdiscriminatie in het geheel niet gestoord was. Hirsch en Anderson¹⁴ vonden in 45% van 97 bewezen brughoektumoren een discrepantie tussen het toondrempel- en spraakaudiogram. De test op zichzelf is weinig sensitief of specifiek voor een brughoektumor.

Tone decay test

Deze test meet de mate van uitputbaarheid van de nervus cochlearis, hetgeen door een brughoektumor veroorzaakt kan worden. Johnson¹⁹ meldt in 78% van 500 brughoektumoren een positieve tone decay test. Hirsch en Anderson¹⁴ geven een sensitiviteit van 53%. Over de specificiteit van deze test voor brughoektumoren, een indicatie voor het aantal te verwachten fout-positieve resultaten, zijn geen gegevens bekend.

Alternate Binaural Loudness Balance (ABLB) test

Met deze test kan regressie in het te onderzoeken oor worden onderkend, wat wijst op een cochleaire localisatie van pathologie. Het ontbreken van regressie wijst bij een perceptief gehoorsverlies op een retrocochleaire oorsprong. Dit wordt bij brughoektumoren gevonden in 50% van de gemeten gevallen door Johnson¹⁹ en in 64% der gemeten gevallen door Hirsch en Anderson.¹⁴

Short Increment Sensitivity Index (SISI) test

Met de SISI test kan regressie in een oor worden onderkend, waardoor ook met deze test onderscheid kan worden gemaakt tussen cochleaire en retrocochleaire pathologie bij perceptief gehoorsverlies. Een lage score wijst op een retrocochleaire localisatie van pathologie. In de serie van Johnson¹⁹ had 55% der patiënten een lage score (0-30%).

Békésy audiogram

In de classificatie van Jerger¹⁸ van het Békésy audiogram zouden de typen III en IV wijzen op een lesie van de achtste hersenzenuw. Johnson¹⁹ vond in 25% van zijn serie type III en in 22% type IV.

Stapedius reflex testen

Deze testen onderscheiden zich van de bovenstaande door hun objectieve karakter. Ze zijn niet afhankelijk van de interpretatie van de patiënt. Van belang voor de diagnostiek is voornamelijk de stapediusreflex decay test. Deze test onderkent een uitputbaarheid van de nervus cochlearis, zoals voorkomt bij brughoektumoren. In de literatuur^{19,20} wordt bij 85% van patiënten met een bewezen brughoektumor aan die zijde een afwezige of pathologische stapediusreflex of stapediusreflex decay gezien. Hirsch en Anderson¹⁴ vermelden dat 98% van hun 97 patiënten met brughoektumoren ofwel een verhoogde stapediusreflexdrempel (>98 dB) ofwel een stapediusreflex decay had, ofwel beiden. Bij 44 patiënten uit een serie van 1366 van Hirsch en Anderson¹³ werd een pathologische stapediusreflex decay gemeten; bij 24 patiënten (55%) werd retrocochleaire pathologie vastgesteld.

Discussie

Objectieve testen hebben een belangrijke plaats in de audiometrische diagnostiek van de retrocochleaire pathologie. Van de psychoacoustische testen zijn het toon- en spraakaudiogram, de tone decay test en de ABLB test

van belang. Johnson¹⁹ wijst erop dat, indien slechts één van de bovenstaande testen op retrocochleaire pathologie wijst, er al een sterke verdenking op een retrocochleaire lesie moet bestaan. In dat geval moet het onderzoek worden uitgebreid. Dit moet dan inhouden: electronystagmografie, electro-audiometrie, neurologisch onderzoek en CT-scan met lucht en aankleuring.

Audiometrisch onderzoek naar retrocochleaire pathologie bij 112 patiënten met tinnitus

Door het maken van een toondrempel- en spraakaudiogram, de tone decay test, de ABLB test, de stapediareflex en -decay test was er bij 2 patiënten in onze serie verdenking op een retrocochleair proces.

Bij één patiënt was er een discrepantie tussen het toondrempel- en het spraakaudiogram, een pathologische tone decay test, geen regressie in de ABLB test en normale stapediareflex en -decay testen. Brainstem evoked response audiometry maakte ernstige retrocochleaire lesies waarschijnlijk. Deze patiënt had hersenstambeschadiging na trauma capitis.

Bij de tweede patiënt wees een pathologische tone decay test op retrocochleaire pathologie. De overige testen waren niet afwijkend. Brainstem evoked response audiometry maakte retrocochleaire lesies waarschijnlijk. Deze patiënt had driemaal een neurochirurgische operatie wegens trigeminusneuralgie ondergaan.

IV.3.2.3. Het verband tussen gevonden afwijkingen en de klacht tinnitus

Door de onbekendheid met de pathogenese van tinnitus, zoals beschreven in hoofdstuk II, is het vaak niet mogelijk een duidelijk etiologisch verband aan te geven tussen de klacht tinnitus en een gevonden afwijking. Desondanks worden in vele studies series patiënten met tinnitus ingedeeld naar de afwijking, die bij deze patiënten is gevonden. De suggestie wordt gewekt, dat deze afwijkingen ook de oorzaak zijn. In de classificatie, voorgesteld op het Tinnitus Symposium in Londen, 1981,¹ wordt aanbevolen niet naar de diagnose in te delen, als er geen duidelijk oorzakelijk verband bestaat tussen een gevonden afwijking en de klacht tinnitus. De indeling naar waarschijnlijke oorzaken moet verwijzen naar condities die vrijwel zeker tinnitus kunnen veroorzaken, zoals otosclerose, M. Menière, brughoeftumoren, lawaaitrauma, sudden deafness, trauma capitis en ototoxisch medicijngebruik.

In tabel IV.6 worden de waarschijnlijke en mogelijke oorzaken van tinnitus bij onze serie van 112 patiënten weergegeven. Zoals hieruit blijkt, werd in 45 gevallen (40%) een waarschijnlijke oorzaak gevonden. Een mogelijke oorzaak kon bij 33 patiënten (29%) worden aangegeven en bij 34 patiënten (30%) kon geen oorzaak worden gevonden.

Tabel IV.6. Waarschijnlijke en mogelijke oorzaken van tinnitus bij 112 patiënten.

I. Waarschijnlijke oorzaken	n	%
Lawaaitrauma	17	15
M. Menière	11	10
Trauma capitis	5	4
Sudden deafness (unilateraal)	3	3
Middenooroperatie, waarbij binnenoorbeschadiging	3	3
Otosclerose	1	1
Myelografie	1	1
Virusinfectie	1	1
Fossa posterior operatie	1	1
Hypofysectomie	1	1
Irradiatie cerebraal astrocytroom	1	1
II. Mogelijke oorzaken	n	%
Presbycusis	25	22
Status na chronische otitis media	6	5
Neurinoom n.VII	1	1
Hypertensie	1	1
III. Geen waarschijnlijke of mogelijke oorzaak gevonden	34	30

IV.3.2.4. Tinnitus bij patiënten met een normaal gehoor

Bij 11 patiënten (10%) werd een normaal gehoor aan beide oren gemeten. Ook het spraakaudiogram en het overige audiometrisch onderzoek waren niet afwijkend, evenals het röntgenologisch onderzoek van de rotsbeenderen. Bij 8 patiënten kon geen enkel lijden worden vastgesteld. Eén patiënt had hypertensie en bij de overige twee was tinnitus ontstaan respectievelijk na trauma capitis en na virusinfectie. De gemiddelde leeftijd van deze patiënten was 41 jaar. Dit is lager dan die van de rest van de patiënten (54 jaar). Statistische analyse van deze groepen (Wilcoxon test) toonde een duidelijk verschil aan ($p=0,009$). De gemiddelde duur van de klachten was 2,6 jaar, welke niet significant verschilde met de klachtenduur van de rest van de patiënten: 3,1 jaar ($p=0,8$ Wilcoxon test). De resultaten van de analyse van luidheid, karakter en maskeerbaarheid van tinnitus zijn bij de

patiënten met een normaal gehoor niet significant verschillend van die van de rest der patiënten.

Bij een belangrijk deel der patiënten blijkt een normaal gehoor te zijn gemeten. De gemiddelde leeftijd van deze patiënten is, zoals te verwachten, duidelijk lager dan die van de rest der patiënten. Verondersteld zou kunnen worden, dat een otologisch proces gaande is, dat op latere leeftijd pas duidelijk wordt en dat zich nu nog uitsluitend als tinnitus manifesteert. Mocht dit zo zijn dan zou de gemiddelde klachtenduur bij deze patiënten ook korter moeten zijn, doch dit is niet het geval.

IV.3.2.5. Audiometrische tinnitusanalyse

Gezien de aard van tinnitus en de definitie ervan is dit verschijnsel niet duidelijk te meten. Elke test om inzicht te verkrijgen in verschillende eigenschappen van tinnitus moet door de patiënt geschieden door vergelijking van een aangeboden geluid met de eigen tinnitus. Een uitzondering hierop vormen maskeringstesten, waarbij de patiënt niet twee geluiden behoeft te vergelijken, maar alleen behoeft aan te geven of de tinnitus wel of niet wordt gehoord. Het vergelijken van twee geluiden vereist van de patiënt een zekere mate van concentratie, muzikaliteit en intelligentie. Tinnitus bestaat vaak uit meerdere componenten. Het is moeilijk te concentreren op de meest hinderlijke component, zoals bij het onderzoek vereist is. Bovendien is de klacht vaak psychisch beïnvloed. Een vergelijkend onderzoek van gegevens verkregen uit een aantal tinnitusanalyse testen is dan ook bij voorbaat discutabel. Daar het echter de enige mogelijkheid tot nu toe is om de klacht wat nauwkeuriger te beschrijven, is dit onderzoek toch gedaan. Hazell¹⁰ benadrukt het positieve psychische effect bij patiënten, als men hun tinnitus kan nabootsen. Bij het nabootsen moeten alle componenten van de tinnitus vertegenwoordigd zijn. Het opsporen hiervan met behulp van een tinnitus synthesizer¹⁰ is een ingewikkelde en tijdrovende procedure en niet goed uitvoerbaar in de klinische praktijk.

De methode van de in deze studie gebruikte audiometrische tinnitusanalyse

Na het maken van het toondrempel- en spraakaudiogram werd aan de patiënt gevraagd zich te concentreren op de meest hinderlijke component van de tinnitus. Bij bilaterale tinnitus werd gevraagd te concentreren op het oor met de meest hinderlijke tinnitus.

Het karakter van tinnitus werd bepaald door aan het contralaterale oor achtereenvolgens een toon van 1000 Hz, een smalle band ruis met een centrumfrequentie van 1000 Hz en een "witte ruis" met alle frequenties aan te bieden. De patiënt werd gevraagd, welke van de drie geluiden qua karakter het meest met de tinnitus overeenkwam.

De frequentie van de tinnitus werd gezocht door een geluid met het karakter van de tinnitus in toonhoogte te variëren. De patiënt werd gevraagd aan te geven, wanneer de hoogte van het geluid overeenkwam met de tinnitus. Om octaafvergissingen te voorkomen werd na het vinden van de frequentie een en twee octaven hoger en lager geluid aangeboden. De gevonden frequentie werd aangeduid met F_t .

De luidheid van de tinnitus werd eveneens bepaald door het vergelijken van de tinnitus met een contralateraal aangeboden geluid. Een geluid met het karakter en de frequentie van de tinnitus werd in luidheid gevarieerd. De patiënt werd gevraagd aan te geven, wanneer het aangeboden geluid even luid was als de tinnitus. De zo gevonden luidheid werd uitgedrukt in dB sensation level (SL).

De maskeerbaarheid van tinnitus werd bepaald door geluid met het door de patiënt aangegeven karakter en frequentie aan het homolaterale oor aan te bieden en de sterkte te laten toenemen tot het niveau, waarop de patiënt de tinnitus niet meer waarnam. De sterkte werd aangeduid met minimale maskeringssterkte (minimal masking level, MML). Deze sterkte werd weergegeven in dB SL.

Ter bepaling van de "residual inhibition" werd geluid van het karakter en de frequentie van de tinnitus op minimale maskeringssterkte aangeboden gedurende 60 seconden aan het homolaterale oor. Na deze 60 seconden werd de patiënt gevraagd of de tinnitus wegbleef en zo ja, hoe lang het duurde tot de oorspronkelijke luidheid van de tinnitus weer was bereikt. Deze tijd werd aangeduid als "residual inhibition", zoals beschreven in hoofdstuk III.

Resultaten

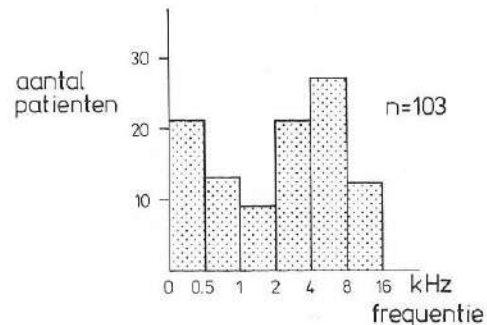
Bij 9 patiënten (8%) kon geen tinnitusanalyse worden verricht. In de meeste gevallen werd dit veroorzaakt, doordat de patiënten uitwendig geluid niet met de tinnitus konden vergelijken. Bij één patiënte was het onmogelijk een analyse te doen, daar zij weliswaar veel last zou hebben, doch bij de herhaalde bezoeken aan de polikliniek nimmer tinnitus had.

Het karakter van tinnitus

Bij 49 patiënten (48%) had tinnitus het karakter van een zuivere toon. Bij 54 patiënten (52%) had tinnitus het karakter van een smalle band ruis.

De frequentie van tinnitus F_t *

De verdeling naar frequentie van hun tinnitus van 103 patiënten wordt weergegeven in figuur IV.3. Opvallend is dat de figuur twee pieken vertoont, die er op wijzen, dat er mogelijk twee groepen tinnitus bestaan.



Figuur IV.3. De frequentie van tinnitus (F_t) bij 103 patiënten.

Het lijkt niet onredelijk te veronderstellen, dat de frequentie overeen zou komen met het frequentiegebied, waarin zich de grootste beschadiging van het acoustisch systeem bevindt. Per type audiogram zijn de verschillen van de frequentie van het grootste gehoorsverlies (F_g) berekend. Deze gegevens worden wat betreft de groepen met een perceptief gehoorsverlies weergegeven in tabel IV.7.

De verschillen tussen de frequenties van tinnitus en het maximale verlies zijn het kleinst bij de typen audiogram die een omschreven gelocaliseerd gebied hebben, waar het gehoorsverlies optreedt. Dit zijn het lage tonen verlies, het hoge tonen verlies en de dip. Bij de meer gespreide verliezen in het audiogram zijn de verschillen tussen de hier gemeten frequenties groter. Dit wijst op een overeenkomst van de plaats in het acoustische systeem, waar een lesie zich bevindt, die gehoorsverlies veroorzaakt en die welke tinnitus veroorzaakt. Daarnaast valt op, dat F_t bij de meeste patiënten lager is dan F_g , met uitzondering van de groep met lage tonen verlies en de dip. Juist in deze groepen is het gemiddelde verschil opvallend klein. Douek en

*Hoewel de term frequentie in dit verband tot verwarring kan leiden, wordt deze hier gebruikt, omdat in de Angelsaksische literatuur het begrip frequency en de afkorting F_t worden gebruikt. Met dit begrip wordt aangeduid de trillingsfrequentie van een gebied, dat een vergelijkbare toonhoogte heeft als de tinnitus van de patiënt.

Tabel IV.7. De relatie tussen de frequentie van tinnitus (F_t) en de frequentie van het maximale gehoorsverlies (F_g) bij 90 patiënten met een perceptief gehoorsverlies. Het verschil $F_t - F_g$ werd van elke patiënt berekend, waarna deze waarden per groep werden gemiddeld.

Audiogram	n	F_t *(kHz)	F_g *(kHz)	$F_t - F_g$ *(kHz)
Lage tonen verlies	4	1,6	0,7	0,8
Gewelfvormig	6	2,7	8,0	-5,6
Vlak verlies	22	2,6	8,7	-3,1
Hoge tonenverlies	49	4,9	6,1	-1,2
Dip	9	4,9	3,7	0,9

*Gemiddelde waarden.

Reid⁴ onderzochten 200 patiënten met tinnitus door verschillende oorzaken. Zij vergeleken de gemeten frequenties van tinnitus met de klinische diagnose. Bij M. Menière werd voornamelijk tinnitus met lage frequentie gevonden. Bij presbycusis was de frequentie voornamelijk hoog en bij patiënten met lawaaitrauma bleken de meeste frequenties tussen de 2000 en 4000 Hz gemeten te worden. Bij patiënten met chronische otitis media en otosclerose en bij normaal horenden werd een sterke spreiding van de gemeten frequenties gevonden. Het materiaal werd niet statistisch bewerkt.⁴

Van de patiënten uit onze serie werden de frequenties van de vier belangrijkste groepen, verdeeld naar de mogelijke oorzaak, vergeleken. In tabel IV.8 worden de gemiddelde tinnitusfrequenties weergegeven van deze groepen. Statistische analyse van deze gegevens toont geen significante verschillen aan: $p=0,135$ (Kruskal-Wallis test).

Douek en Reid⁴ concludeerden dat de frequentiemeting van tinnitus van enige diagnostische waarde is. Deze waarde is echter gering vergeleken bij die van andere onderzoeken. Volgens ons statistisch bewerkt materiaal kan zeker in individuele gevallen geen diagnostische waarde toegekend worden aan de frequentie van de tinnitus.

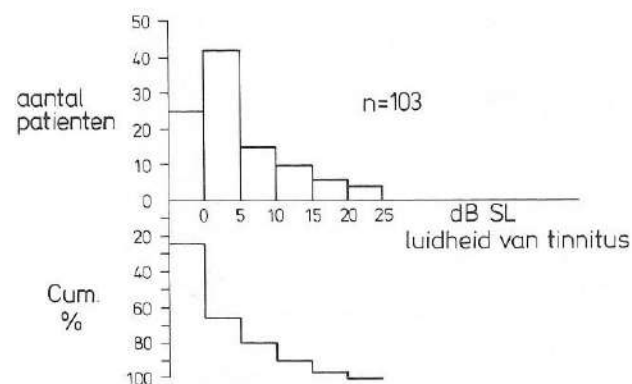
Tabel IV.8. De frequentie van tinnitus (F_t) bij 4 groepen patiënten met verschillende mogelijke oorzaken van tinnitus.

Mogelijke oorzaak	n	F_t *(kHz)
Onbekend	31	4,4
Presbycusis	23	4,0
Lawaaitrauma	15	3,5
M. Menière	11	1,9

*Gemiddelde waarden.

De luidheid van tinnitus

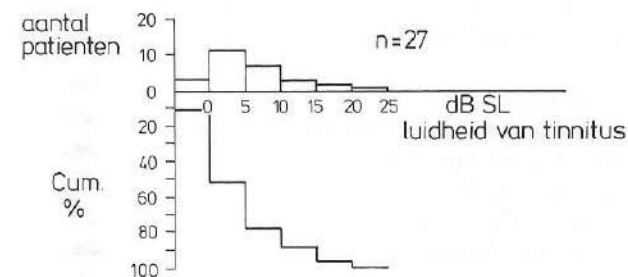
Bij 103 patiënten kon de luidheid van tinnitus door vergelijking met een aangeboden testgeluid worden gemeten. De resultaten zijn weergegeven in



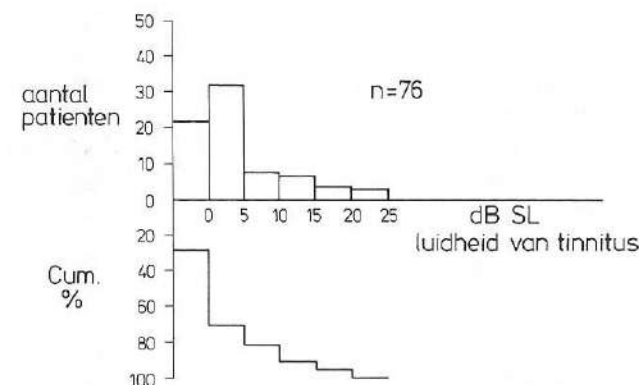
Figuur IV.4.a. De luidheid van tinnitus gemeten bij 103 patiënten, weergegeven voor de gehele groep en twee deelgroepen. Onder de horizontale as wordt cumulatief het percentage patiënten aangegeven, gerangschikt naar toenemende luidheid. De eerste kolom van de histogrammen geeft steeds het aantal patiënten aan, waarbij een luidheid werd gemeten van 0 dB SL. De andere kolommen geven de aantallen patiënten aan waarbij een luidheid werd gemeten tot en met het aantal dB vermeld aan de rechter zijde van de kolom.

figuur IV.4a. Onder de horizontale as wordt cumulatief het percentage patiënten weergegeven, gerangschikt naar toenemende luidheid SL. Hieruit blijkt dat de luidheid van tinnitus bij 80% der patiënten 10 dB SL of minder bedraagt. Dit is in overeenstemming met resultaten van andere onderzoekers.^{9,24,27} Het is merkwaardig, dat veel patiënten zoveel last hebben van een zo zacht geluid. Een verklaring zou kunnen zijn, dat vele patiënten met tinnitus cochleair gehoorsverlies hebben, zodat de regressie de meting van de luidheid van tinnitus beïnvloedt. De patiënt vergelijkt de luidheid van de tinnitus met de luidheid van het testgeluid aan het andere oor. Hem wordt gevraagd aan te geven, wanneer het testgeluid even luid klinkt als de tinnitus. Als er in het oor contralateraal aan dat van de te meten tinnitus, regressie is zal de intensiteit van de testtoon kleiner zijn dan de luidheid ervan. Aldus kan een "te geringe" luidheid "gemeten" worden.

Om de invloed van regressie op de luidheidsmeting van tinnitus na te gaan werden uit de 103 patiënten bij wie deze meting was gedaan, de patiënten geselecteerd met een éénzijdige tinnitus en in het contralaterale oor een normaal gehoor. Bij deze patiënten kon worden aangenomen, dat er in het oor waar het testgeluid werd aangeboden, geen regressie was. Bij 27 patiënten bleek dit het geval te zijn. De resultaten van de luidheidsmetingen worden weergegeven in figuur IV.4. De resultaten bij de groep van 27



Figuur IV.4.b. De luidheid van hinderlijke tinnitus gemeten bij 27 patiënten. Deze patiënten hadden een éénzijdige tinnitus en in het contralaterale oor een normaal gehoor, zodat kan worden aangenomen dat de metingen niet beïnvloed zijn door regressie. 78% van de patiënten geeft aan hinder te hebben van tinnitus met een luidheid van 10 dB SL of minder.



Figuur IV.4c. De luidheid van hinderlijke tinnitus gemeten bij 76 patiënten. Deze patiënten hadden in het contralaterale oor regressie, waardoor de resultaten beïnvloed zullen zijn. 82% der patiënten geeft aan hinder te hebben van tinnitus met een luidheid van 10 dB SL of minder. Dit percentage is ongeveer gelijk aan dat wat gevonden werd bij de rest van de patiënten, weergegeven in figuur b.

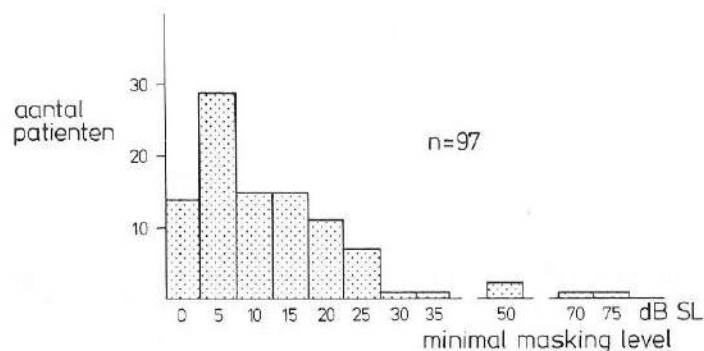
patiënten en die bij de rest van de patiënten worden apart weergegeven in figuur IV.4b en IV.4c. De gemiddelde luidheid, die bepaald werd in de groep van 27 patiënten was 9 dB SL. De gemiddelde luidheid, bepaald bij de rest van de patiënten, waarbij wel regressie aan de contralaterale zijde bestond, was 6 dB SL. Statistische analyse van het verschil toont aan, dat dit significant is ($p=0,013$; toets van Wilcoxon). De invloed van regressie van het contralaterale oor op de resultaten van de luidheidsmeting van tinnitus is hiermee wel aangetoond. Toch zijn de gemeten waarden nog laag; 78% ervaart een luidheid van 10 dB SL of minder. Dat zoveel hinder wordt ondervonden van een zo gering geluid, is dus niet verklaard door de invloed van regressie. Een andere verklaring, dat hinder van tinnitus niet direct door

de luidheid wordt veroorzaakt,²⁸ is veel waarschijnlijker. Veel patiënten geven het constante karakter ervan aan als de meest hinderlijke factor.

Het maskeren van tinnitus

Van de 103 patiënten bij wie frequentie en luidheid van tinnitus kon worden bepaald, kon de tinnitus bij 6 patiënten niet worden gemaskeerd door een maskeergeluid. Hoe luid dit ook werd aangeboden, men bleef de tinnitus waarnemen. Deze niet maskeerbare tinnitus zou voorkomen bij patiënten met tinnitus, die ontstond na trauma capitis, waarbij deze vaak in het hoofd waargenomen werd en niet in een of beide oren.²⁸ Van de 6 patiënten van onze serie was er één, waarbij tinnitus ontstond na trauma capitis, waarbij de tinnitus echter in beide oren gelocaliseerd was. Bij de 5 anderen was tinnitus in één oor gelocaliseerd. Bij 1 patiënt had de tinnitus het karakter van een smalle band ruis; bij de overige 5 had de tinnitus het karakter van een zuivere toon. De veronderstelling dat tinnitus met het karakter van een zuivere toon beter te maskeren zou zijn dan tinnitus met het karakter van een ruis werd door deze gegevens niet ondersteund. Bij 97 patiënten kon tinnitus wel gemaskeerd worden met een geluid van het karakter en de frequentie van tinnitus.

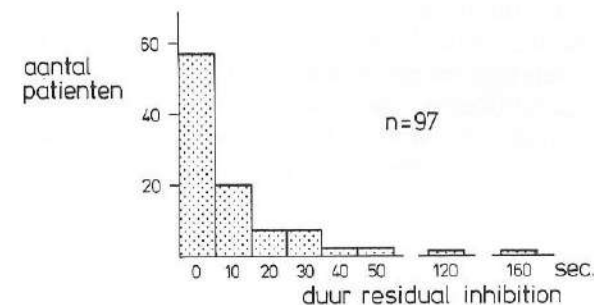
In figuur IV.5 wordt weergegeven de minimale benodigde sterkte van het testgeluid in dB SL om tinnitus te maskeren bij 97 patiënten (minimal masking level, MML). Vergelijking van deze resultaten met die van luidheid van tinnitus toont een positieve correlatie tussen de luidheid van tinnitus en het minimal masking level (Spearman's test; $p=0,001$).



Figuur IV.5. Minimale maskeersterkte (MML) in dB SL bij 97 patiënten met tinnitus.

Geen correlatie werd gevonden tussen deze gegevens en de leeftijd der patiënten (Spearman's test; $p=0,056$), het karakter van tinnitus (Wilcoxon; $p=0,8$) en de frequentie van tinnitus (Spearman's test; $p=0,5$).

Bij 57 patiënten (59%) trad geen residual inhibition op. Bij één patiënt duurde de residual inhibition 160 seconden. De verdeling van de duur van



Figuur IV.6. Duur van de residual inhibition na gedurende 60 seconden maskering op minimal masking level (MML) bij 97 patiënten met tinnitus.

residual inhibition bij de patiënten wordt weergegeven in figuur IV.6.

Van de 57 patiënten waarbij geen residual inhibition optrad, hadden er 26 tinnitus met het karakter van een zuivere toon en 31 tinnitus met een smalle band ruis. Dit is geen significant verschil. Van de 40 patiënten waarbij wel een residual inhibition optrad, duurde deze in de groep van tonale tinnitus gemiddeld 20,1 sec en in de groep van smalle band ruis-tinnitus 23,3 sec. Ook dit verschil is niet significant. Vergelijking van de resultaten van de meting van het minimal masking level met die van residual inhibition toont geen significante correlatie aan (Spearman's test; $p=0,4$).

Tabel IV.9 geeft een verdeling weer van de gemiddelde duur van residual inhibition gerangschikt naar de mogelijke oorzaak van de tinnitus. Bij het lawaaitrauma lijkt de duur van de residual inhibition wat langer dan bij de andere groepen. Statistische analyse van deze verschillen toont echter geen significante verschillen aan (Kruskal-Wallis; $p=0,75$).

Tabel IV.9. Duur van de residual inhibition bij 4 groepen patiënten met verschillende mogelijke oorzaken van tinnitus.

Mogelijke oorzaak	n	Duur* (sec)
Onbekend	31	7,4
Presbycusis	22	8,9
Lawaaitrauma	14	22,2
M. Menière	11	8,1

*Gemiddelde waarden.

Het verschijnsel residual inhibition is voor het effect van maskering als behandeling van tinnitus mogelijk van belang, zoals wordt beschreven in hoofdstuk III.4.2. Hiervoor worden twee argumenten genoemd:²⁸ 1) er zouden aanwijzingen zijn dat het optreden van residual inhibition gecorre-

leerd is aan de kwaliteit van de maskering; 2) als een manier gevonden kan worden om de duur van de residual inhibition te verlengen, zou dit een curatieve behandeling mogelijk maken. Voor de eerste overweging zijn nooit feiten gepubliceerd, die deze aanwijzingen rechtvaardigen. Het karakter van tinnitus, het minimal masking level en de mogelijke oorzaak van tinnitus blijken in deze serie patiënten niet van invloed te zijn op de duur van de residual inhibition.

IV.4. *Samenvatting en conclusies*

Bij 118 patiënten met hinderlijke oorgeluiden werd uitvoerig onderzoek verricht. Bij 6 patiënten bleken lichaamsgeluiden de oorzaak te zijn. Bij 5 patiënten konden deze behandeld worden of verdwenen spontaan. Bij 112 patiënten met hinderlijke tinnitus werd onderzoek verricht om bijzonderheden en begeleidende verschijnselen van tinnitus te inventariseren. De waarde van een aantal diagnostische testen werd nagegaan.

Hinderlijke tinnitus bleek op alle leeftijden voor te komen, maar tot het achttiende levensjaar zeldzaam te zijn en er was een piek in de 6e levensdecade. Het kon op elke leeftijd beginnen. De helft der patiënten had de gehele dag last van tinnitus, de overigen voornamelijk in stille perioden. Ongeveer éénderde der patiënten had moeite met inslapen door tinnitus.

Ruim de helft der patiënten bemerkte een duidelijke verergering van de klachten door psychische stress en/of lichamelijke vermoeidheid. Menstruatie had slechts in een incidenteel geval verergerende invloed. Bij bijna twee derde der patiënten was tinnitus éénzijdig; iets vaker rechts dan linkszijdig. Invloed van een dominante hemisfeer op de kant van de tinnitus kon niet worden vastgesteld. Behalve bij 11 patiënten bij wie de diagnose M. Menière was gesteld, werd geen duizeligheid als begeleidende klacht gevonden. In geen der gevallen was sprake van manifeste otitis media. Bij 5 patiënten was er een duidelijk verband tussen trauma capitis en het begin van tinnitusklachten. Bij bijna één vierde der patiënten was een operatie in het hoofd-halsgebied verricht. Bij vijf patiënten bij wie een neurochirurgische operatie was verricht, werd een duidelijk verband in de tijd met het ontstaan van de klachten gevonden, evenals bij drie patiënten waarbij het binnenoor beschadigd was bij een ooroperatie.

Bij het spiegelonderzoek werd bij geen der patiënten actieve pathologie van de oren gezien. Voor een reflectoire genese van tinnitus²⁵ door bijvoorbeeld het syndroom van Costen, wortelgranuloom van het gebit of sinusitis werden in dit onderzoek geen aanwijzingen gevonden. Bij geen der patiënten werden interne ziekten gevonden op grond van het hematologisch en bloedchemisch onderzoek. De luesreacties bleken in alle gevallen negatief. Bij geen der patiënten werden bij röntgenologisch onderzoek van de ossa petrosa afwijkingen gezien. Het röntgenologisch onderzoek van de cervicale wervelkolom toonde bij een minderheid der verrichtte onderzoe-

kingen afwijkingen. Vergelijking met een controlegroep maakt een causaal verband tussen afwijkingen van de cervicale wervelkolom en tinnitus onwaarschijnlijk.

Electronystagmografisch en calorisch onderzoek werd verricht bij 25 patiënten, bij 11 patiënten werd pathologie gevonden, welke bijdroeg tot de diagnose M. Menière. Bij verdenking op retrocochleaire pathologie is dit onderzoek eveneens zinvol, doch als screeningsonderzoek bij patiënten met tinnitus als enige klacht is dit onderzoek te belastend en te weinig informatief.

Bij het audiometrisch onderzoek werden bij twee patiënten aanwijzingen gevonden voor retrocochleaire pathologie. Het toondrempelaudiogram droeg in de meeste gevallen bij tot de bepaling van de mogelijke oorzaken van tinnitus. Een indeling werd gegeven naar de mogelijke oorzaken. Vier grote groepen konden worden onderscheiden: lawaaitrauma (15%), M. Menière (10%), presbycusis (22%) en de groep "e.c.i." (30%). Alleen met deze groepen werden verdere vergelijkingen gemaakt bij het beoordelen van de gegevens van de audiometrische tinnitusanalyse. De toonhoogte van tinnitus bleek in deze serie niet bij te dragen tot de diagnose. Wel kan de meting van de frequentie van belang zijn als beoogd wordt maskeertherapie toe te passen (zie hoofdstuk III.4.2). De luidheid van tinnitus bleek gering: bij 81% der patiënten is deze 10 dB SL of lager.

Bij 6 patiënten (6%) kon tinnitus niet gemaskeerd worden. De veronderstelling van Vernon en Meikle²⁸ dat het hierbij voornamelijk zou gaan om patiënten met tinnitus cranii na trauma capitis, werd in dit onderzoek niet bevestigd.

Residual inhibition trad op in een minderheid der patiënten. Het optreden en de duur van residual inhibition is niet afhankelijk gebleken van het karakter van tinnitus. Ook bleek het testen van residual inhibition geen diagnostische waarde te hebben. Ook is de residual inhibition nog niet van prognostische waarde gebleken voor het effect van behandeling met maskeerders.

Bij het beoordelen van de waarde van diagnostische testen moet worden overwogen tot welk doel ze worden verricht. Bij klinisch onderzoek, waarbij bijvoorbeeld het effect van een bepaalde behandelingsmethode wordt onderzocht, kan men een aantal testen doen, waarvan men verwacht, dat de uitkomsten zullen correleren met de uitkomsten van de behandeling. Hierdoor kan de diagnostische test van waarde blijken bij het bepalen van de prognose van behandeling.

Bij de behandeling van patiënten met tinnitusklachten zal men zich in de diagnostiek moeten beperken. Alleen die testen moeten worden verricht die ofwel bijdragen tot het herkennen van behandelbare ziektebeelden, dan wel informatie kunnen geven van belang bij het kiezen van een symptomatische therapie.

In de beschreven serie patiënten, allen met hinderlijke tinnitus, zijn

ondanks het uitvoerige onderzoek geen oorzaken gevonden die verantwoordelijk gesteld konden worden voor de klachten en die bovendien voor causale therapie in aanmerking konden komen.

De redenen dat bij de patiënt met tinnitus toch gezocht moet worden naar een aantal mogelijke oorzaken, die niet in onze serie gevonden zijn, kunnen de volgende zijn: 1) de oorzaak kan zo zeldzaam zijn, dat deze in onze serie van 112 patiënten niet is voorgekomen. Volgens literatuurgegevens kan het echter zo belangrijk zijn deze te onderkennen, bijvoorbeeld wegens te verwachten complicaties, dat er toch naar gezocht moet worden. 2) Een andere reden, dat behandelbare oorzaken door ons niet gevonden werden, kan zijn, dat de patiëntengroep mogelijk geselecteerd is, doordat patiënten die reeds elders geanalyseerd werden, naar ons werden verwezen, omdat er geen behandelbare oorzaak werd gevonden.

Bij de patiënt met tinnitus moet naar de navolgende oorzaken worden gezocht:

1) *de brughoektumor*

De typische patiënt met een brughoektumor heeft unilateraal tinnitus gevolgd door gehoorsverlies dat langzaam progressief is. Om deze tumor te onderkennen moet bij patiënten met unilateraal tinnitus tenminste uitgebreide audiometrie worden verricht met inbegrip van retrocochleaire testen. Als bij deze onderzoeken een afwijking wordt gevonden, moet het onderzoek worden uitgebreid met electronystagmografisch onderzoek, brainstem evoked response audiometry, neurologisch onderzoek en CT-scan met lucht en aankleuring. Als bij audiometrisch onderzoek geen afwijkingen worden gevonden, moet de patiënt gedurende een aantal jaren zorgvuldig audiometrisch worden gecontroleerd.

Naast het onderkennen van retrocochleaire pathologie is het audiometrisch onderzoek van belang voor het onderkennen van oorzaken van tinnitus zoals lawaaitrauma, M. Menière, otosclerose en presbycusis. Een van deze waarschijnlijke en mogelijke oorzaken van tinnitus werd gevonden bij 58% van onze patiënten.

2) *Vasculaire afwijkingen*

Gehoorgang, mastoid en hals moeten zorgvuldig beluisterd worden om een vasculaire afwijking te onderkennen.

3) *Lues*

Hoewel de serologische luesreactie bij geen der patiënten positief was, kan tinnitus, meestal samen met gehoorsverlies en duizeligheid door lues veroorzaakt worden. Ook naar deze ziekte moet, gezien de belangrijke consequenties, gezocht worden.

4) *Hypertensie*

Waar tinnitus een beginsymptoom van hypertensie kan zijn,²⁰ behoort de bloeddruk bij elke patiënt met tinnitus gemeten te worden. In onze groep werd geen verband tussen tinnitus en hypertensie gevonden.

De volgende vormen van onderzoek zijn in het algemeen niet noodzakelijk bij de patiënt met tinnitus:

Uitvoerig bloedonderzoek: Een hematologisch en bloedchemisch onderzoek is bij patiënten met tinnitus niet zinvol. In onze serie zijn geen aanwijzingen gevonden voor afwijkingen in bloedmorfologie of lever-, nier- en schildklierfunctiestoornissen. Ook in de literatuur worden geen argumenten gevonden om deze testen uit te voeren.

Röntgenonderzoek van de cervicale wervelkolom: In ons onderzoek is gebleken, dat röntgenologisch aantoonbare afwijkingen niet meer bij patiënten met tinnitus dan bij patiënten zonder tinnitus voorkomen.

Electronystagmografisch en calorisch onderzoek: In onze serie en in de literatuur worden geen overtuigende argumenten gevonden voor het verrichten van ENG en calorisch onderzoek bij patiënten met tinnitus. Als screeningsonderzoek bij tinnitus is dit te belastend en te kostbaar in vergelijking met de te verwachten informatie, welke in het algemeen geen consequenties heeft.

Audiometrische tinnitusanalyse: In ons onderzoek bleek het meten van de verschillende eigenschappen van tinnitus als karakter, toonhoogte, luidheid, maskeerbaarheid en residual inhibition niet bij te dragen tot het vaststellen van de oorzaak van tinnitus, noch aanwijzingen te bieden voor de keuze van een symptomatische behandeling. Een uitzondering kan de situatie vormen, waarbij behandeling met maskeertechnieken wordt beoogd. Hierbij moet wel bedacht worden, dat het belang van deze gegevens zeer beperkt blijft door de wisselende subjectieve sensatie die tinnitus is. Uit tabel III.3 blijkt dat bij 56% der patiënten het niveau van de hinder binnen 24 uur wisselt. Een momentopname maakt het belang ervan dan beperkt.

Literatuur

1. Anonymus. Definition and classification of tinnitus. In: Tinnitus. Pitman Books, Londen (Ciba Found. Sym. 85), 1981: 300-02.
2. Brackmann DE. Acoustic tumor and tinnitus. J Laryngol Otol 1981; Suppl 4: 144.
3. Centraal Bureau voor Statistiek. Bevolking naar leeftijd. In: Statistisch Zakboek 1981, Den Haag, 1981: 25-7.
4. Douek E, Reid J. The diagnostic value of tinnitus pitch. J Laryngol Otol 1968; 82: 1039-42.
5. Erickson LS, Sorenson GD, McGraven MH. A review of 140 acoustic neuromas. Laryngoscope 1964; 74: 601-27.
6. Goldstein B, Shulman A. Tinnitus classification: medical audiologic assessment. J Laryngol Otol 1981; Suppl 4: 33-8.
7. Goodhill V. The management of tinnitus. Laryngoscope 1950; 60: 442-50.
8. Graham JM. Paediatric tinnitus. J Laryngol Otol 1981; Suppl 4: 117-20.

9. Graham JT. An analysis of certain psychophysical parameters of tinnitus aurium (Dissertation) Stanford, California: Stanford University, 1960.
10. Hazell JWP. Measurement of tinnitus in humans. In: Tinnitus, Pitman Books, Londen (Ciba Found. Symp. 85) 1981; pp 35-48.
11. Hazell JWP. Patterns of tinnitus: medical audiologic findings. J Laryngol Otol 1981; Suppl 4: 39-47.
12. Hazell JWP, Williams GR, Sheldrake JB. Tinnitus maskers - success and failures. J Laryngol Otol 1981; Suppl 4: 80-7.
13. Hirsch A, Anderson H. Elevated stapedius reflex threshold and pathologic reflex decay. Acta Otolaryng 1980; Suppl 368.
14. Hirsch A, Anderson H. Audiologic test results in 96 patients with tumours affecting the eighth nerve. Acta Otolaryngol 1980; Suppl 369.
15. House PR. Personality of the tinnitus patient. In: Tinnitus. Pitman Books, Londen (Ciba Found. Symp. 85) 1981; pp 193-8.
16. Hulshof JH, Baarsma EA. Vestibular investigations in Menière's disease. Acta Otolaryngol 1981; 92: 75-81.
17. Janeke JB, Sommerville S, Maddox III HE, Battin RR. Importance of vestibulography in the acoustic neurinoma test battery. Laryngoscope 1972; 82: 1035-9.
18. Jerger J. Bekesy audiometry in analysis of auditory disorders. J Speech Hear Res. 1960; 3: 275-87.
19. Johnson EW. Auditory test results in 500 cases of acoustic neuroma. Arch Otolaryngol 1977; 103: 152-8.
20. Johnson LF, Zonderman B. The hearing acuity, tinnitus and vertigo in essential hypertension. Laryngoscope 1948; 58: 374-9.
21. Longridge NS. A tinnitus clinic. Journal of Otolaryngology 1979; 8: 390-5.
22. Nodar RW. Tinnitus aurium in school age children, a survey. J Aud Res 1972; 12: 133-5.
23. Ogawa S, Satoh I, Tanaka H. Patulous Eustachian tube. Arch Otolaryngol 1976; 102: 276-80.
24. Reed GF. An audiometric study of two hundred cases of subjective tinnitus. Arch Otolaryngol 1960; 71: 84-94.
25. Schmidt PH. Oorsuizen, patienten en dokters. Ned Tijdsch Geneesk 1974; 118: 1357-9.
26. Sheehy JL, Inzer BE. Acoustic reflex test in neuro-otologic diagnosis. Arch Otolaryngol 1976; 102: 647-53.
27. Vernon JA. Information from U.O.H.S.C. tinnitus clinic ATA Newsletter 1978; 3: 1.
28. Vernon JA, Meikle MB. Tinnitus masking: unresolved problems. In: Tinnitus. Pitman Books, Londen (Ciba Found. Symp. 85) 1981; pp 239-62.
29. Mackinnon DM. Objective tinnitus due to palatal myoclonus. J Laryngol Otol 1968; 82: 369-74.

Hoofstuk V

ONDERZOEK NAAR MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VAN TINNITUS

V.1. Inleiding

Medicamenteuze behandeling van tinnitus zou voordelen kunnen hebben ten opzichte van andere vormen van behandeling, die beschreven zijn in hoofdstuk III. Farmacotherapie is in het algemeen te verkiezen boven chirurgie en electrostimulatie, omdat ze makkelijk is toe te passen. Ze is in tegenstelling tot maskeringsbehandeling ook toepasbaar bij slecht gehoor.

In de praktijk vindt, voornamelijk door de gemakkelijke toepasbaarheid, medicamenteuze behandeling het meest plaats, zonder dat evenwel betrouwbare gegevens over het effect op tinnitus bekend zijn.

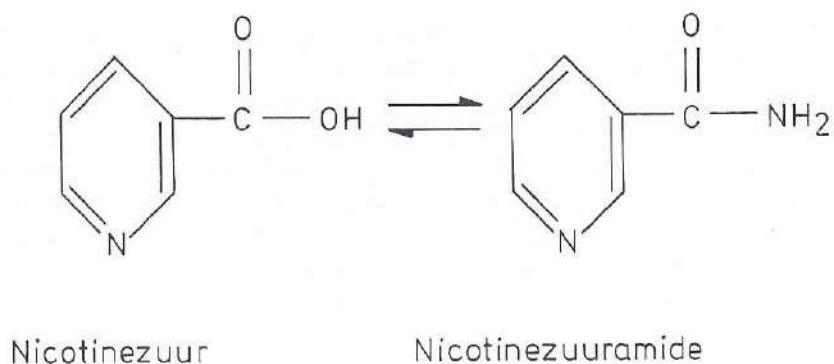
Door ons werden drie geneesmiddelen geselecteerd voor een onderzoek naar het effect ervan op tinnitus, namelijk nicotinezuuramide, carbamazepine en tocainide.

Nicotinezuur en nicotinezuuramide

In een oriënterend onderzoek gaven wij aan 33 patiënten met hinderlijke tinnitus van verschillende etiologische oorsprong nicotinezuur in een dosering van 4 maal daags 50 mg gedurende 4 weken. Alle patiënten hadden na inname van een tablet een voorbijgaande roodheid van de huid. Slechts bij één patiënt (3%) werd vermindering van tinnitus gezien tot een niet hinderlijk niveau, welke bleef na staken van de behandeling. Nicotinezuur wordt in de praktijk veelvuldig toegepast bij de behandeling van tinnitus. Op grond van het vasodilatatoire effect ervan wordt aangenomen, dat het de bloedcirculatie in de cochlea bevordert. Zoals vermeld in hoofdstuk III.3.1 blijkt nicotinezuur echter geen verhoogde bloeddoodstroming in de cochlea te veroorzaken.⁸ Gezien het beschreven gunstig effect op tinnitus⁴ en de huidige uitgebreide toepassing ervan in de praktijk zou een klinisch onderzoek naar het effect op tinnitus van nicotinezuur in een dubbelblinde opzet gewenst zijn. Aan een eventueel gunstig effect zou dan een ander mechanisme dan vasodilatatie in de cochlea ten grondslag moeten liggen.

Nicotinezuur bevindt zich in het lichaam in evenwicht met nicotinezuuramide, zoals weergegeven in figuur V.1. Nicotinezuuramide wordt gegeven aan patiënten met pellagra, een ziekte die het gevolg is van vitaminedeficiëntie. Nicotinezuur heeft dezelfde werking, doch nicotinezuuramide mist het vasomotore effect, zodat dit laatste middel wordt toegepast.⁵

Omdat het optreden van een rode huid na toediening van nicotinezuur dit middel ongeschikt maakt voor dubbelblinde studie, zoals bleek uit het oriënterende onderzoek met 33 patiënten, is in dit onderzoek gekozen voor het toedienen van nicotinezuuramide.



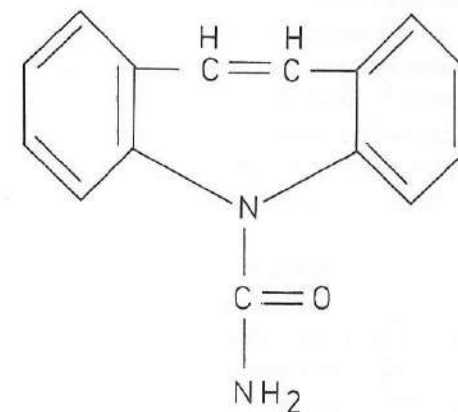
Figuur V.1. Structuurformules van nicotinezuur en nicotinezuuramide, die met elkaar in evenwicht zijn.

Carbamazepine

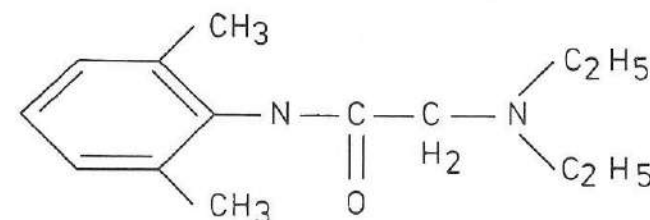
Carbamazepine (figuur V.2) wordt in de praktijk minder vaak toegepast bij de behandeling van tinnitus dan nicotinezuur. Indien men tinnitus beschouwt als een vorm van sensorische epilepsie, is het gebruik van dit anticonvulsivum niet onlogisch.^{16,23} Zoals beschreven in hoofdstuk III.3.5 vinden enkele onderzoekers een goed effect bij de behandeling met carbamazepine.^{16,24} Er wordt echter gewaarschuwd voor het optreden van ernstige bijwerkingen van dit medicament.²³ Aan de genoemde onderzoeken kleven verschillende bezwaren van methodologische aard, waardoor een dubbelblind onderzoek bij een groep patiënten met hinderlijke tinnitus naar het effect van carbamazepine gewenst is.

Tocainide en lidocaine

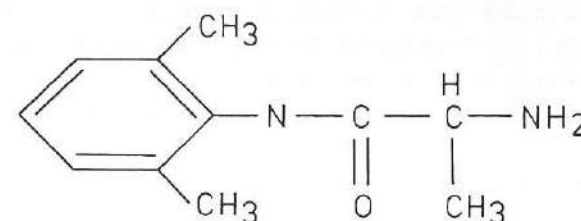
Tocainide is een structuuranalogon van lidocaine (figuur V.3), een stof die vaak een goed maar kortdurend effect op tinnitus heeft bij intraveneuze



Figuur V.2. Structuurformule van carbamazepine.



Lidocaine



Tocainide

Figuur V.3. Structuurformules van lidocaine en tocainide.

toediening,^{10,15} zoals wordt beschreven in hoofdstuk III.3.3. Een belangrijk nadeel van lidocaine is, dat het alleen intraveneus toegediend kan worden. Tocainide kan oraal worden gegeven en heeft een veel langere plasmahalfwaardetijd dan lidocaine.¹¹ Over het effect van tocainide op tinnitus zijn publicaties met tegengestelde resultaten verschenen.¹³ Omdat tocainide mogelijk een vergelijkbaar maar langduriger effect op tinnitus heeft, is een onderzoek naar het effect op tinnitus van lidocaine en tocainide gewenst.

In het eerste deel van dit hoofdstuk wordt een onderzoek naar het effect van intraveneus toegediende lidocaine op tinnitus beschreven. In het tweede deel van dit hoofdstuk komt een onderzoek aan de orde, waarin bij 19 patiënten de optimale dosis van tocainide per os voor de behandeling van tinnitus wordt vastgesteld. Tenslotte wordt een dubbelblind onderzoek bij 96 patiënten naar het effect van nicotinezuuramide, carbamazepine, tocainide en een placebo op tinnitus beschreven.

Voor de aanvang van de in dit hoofdstuk beschreven experimenten had de Commissie Medische Ethiek van het Academisch Ziekenhuis te Leiden verklaard geen bezwaar van ethische aard tegen de methode ervan te hebben.

V.2. Het effect op tinnitus van intraveneus toegediend lidocaine

V.2.1. Methode

Twee en twintig patiënten met hinderlijke tinnitus, 11 vrouwen en 11 mannen, werden in het onderzoek betrokken. Hun gemiddelde leeftijd was 54 jaar (uiterste waarden: 22 en 67 jaar). Deze patiënten werden uitvoerig onderzocht voor wat betreft anamnese, KNO-spiegelonderzoek, audiometrie, tinnitustesten, hematologisch en chemisch bloedonderzoek, luesreactie, ECG, bloeddrukmeting en röntgenonderzoek van de rotsbeenderen. Bij geen der twee en twintig werden afwijkingen gevonden, welke causaal konden worden behandeld. De andere voorwaarden voor deelname aan dit onderzoek waren:

1. De patiënten moesten hinder van tinnitus hebben.
2. Patiënten jonger dan 18 jaar werden uitgesloten.
3. Vrouwen die (mogelijk) zwanger waren, werden uitgesloten.
4. Patiënten, bekend met overgevoeligheid voor lokaalanesthetica van het amide type, werden uitgesloten.
5. Patiënten met een atrio-ventriculair hart blok graad II en III werden uitgesloten.
6. Patiënten met hypertensie werden uitgesloten.
7. Patiënten met leverfunctiestoornissen werden uitgesloten.

De patiënten werden geïnformeerd over het onderzoek en gaven toestemming voor hun deelname. Aan elke deelnemer werd duidelijk gemaakt, dat hij of zij zich ten allen tijde kon terugtrekken.

Elke patiënt kreeg in een dubbelblinde opzet tweemaal een intraveneuze injectie: één met lidocaine HCl in een dosering van 1,5 mg per kg lichaamsgewicht en één met een overeenkomstig volume NaCl 0,9%. De duur der injectie was 3 minuten. De volgorde van de injecties bij de individuele patiënt werd door het lot bepaald. Na een injectie werd de patiënt gevraagd veranderingen van de tinnitus te melden. Veranderingen in luidheid en frequentie werden genoteerd, alsmede de duur ervan.

V.2.2. Resultaten

Bij 13 patiënten werd een mogelijke oorzaak voor de tinnitus gevonden. In tabel V.1 wordt hiervan een overzicht gegeven. In tabel V.2 wordt het effect van lidocaine HCl en NaCl 0,9% op de luidheid van tinnitus weergegeven bij 22 patiënten. Bij injectie van NaCl 0,9% bleek dit bij geen van de patiënten verandering te veroorzaken van tinnitus als het als eerste

Tabel V.1. Mogelijke oorzaken van tinnitus bij 22 patiënten.

Mogelijke oorzaken	n
Geen gevonden	9
Presbycusis	6
Lawaaitrauma	2
Trauma capitis	2
M. Menière	1
Otitis media chronica	1
Otosclerose	1

Tabel V.2. Het effect van een intraveneuze injectie lidocaine HCl en dat van een intraveneuze injectie NaCl 0,9% op de luidheid van tinnitus bij 22 patiënten.

Injectie	n	verslechtering	geen verandering	minimale verbetering	forse verbetering	totaal verdwenen
Eerste						
NaCl 0,9%	11		11			
Lidocaine HCl	11	1	1		5	4
Tweede						
NaCl 0,9%	9*		7	2		
Lidocaine HCl	11	1		1	7	3

*Twee patiënten weigerden de tweede injectie.

injectie gegeven werd. Bij toediening van NaCl 0,9% als 2e injectie bleek dit bij 2 van de 9 patiënten een minimale verbetering te veroorzaken. Bij de 7 anderen was er geen verandering. Twee patiënten weigerden na injectie met lidocaine HCl een tweede injectie met NaCl 0,9%. Bij injectie met lidocaine HCl als eerste injectie gaven 9 van de 11 patiënten (82%) een sterk verminderde of verdwenen tinnitus aan. Bij één patiënt bleef de sensatie even luid doch de frequentie werd hoger. Bij de andere patiënt werd de luidheid groter en de frequentie lager. Bij het toedienen van lidocaine als tweede injectie verminderde de tinnitus in alle gevallen.

Samenvattend bleek bij het toedienen van NaCl 0,9% bij 2 van de 20 injecties geringe vermindering van luidheid. Bij de 18 overige injecties NaCl 0,9% trad geen verbetering op. Na toediening van lidocaine HCl bleek bij 1 patiënt verergering te zijn opgetreden. Bij 1 patiënt bleek de luidheid te verminderen. De frequentie van de tinnitus veranderde niet bij de helft der patiënten bij het toedienen van lidocaine HCl. Van de overigen bemerkten 5 verhoging van de frequentie en 6 verlaging van de frequentie. De gemiddelde duur van het effect van lidocaine HCl was 14 minuten. De mediaan was 13 minuten. Wat betreft de veranderingen in luidheid en frequentie en de duur van deze veranderingen bleek er geen significant verschil tussen de toediening van lidocaine HCl in de eerste en de tweede injectie. Van de 22 patiënten ondervonden er 18 (82%) van de lidocaine HCl-injectie bijwerkingen, te weten: drukgevoel in het hoofd, met name in de oren (59%), paraesthesieën in de tong (32%), lichte misselijkheid (18%) en duizeligheid (5%). Deze klachten ontstonden direct bij het inspuiten en verdwenen snel (binnen 5 minuten).

V.2.3. Discussie

Omdat de patiënten waren geïnformeerd over de gang van zaken bij dit cross-over onderzoek en omdat lidocaine HCl in 82% der gevallen bijwerkingen toonde, moeten de gegevens over het effect van intraveneus toegediend lidocaine op de luidheid van tinnitus met reserve gezien worden. De resultaten van de eerste injectie alleen kunnen beschouwd worden als die van een parallel georganiseerde trial (zie tabel V.2). Indien verlichting van de klacht tot een niet hinderlijk niveau wordt beschouwd als een adequate reactie, blijkt het effect van lidocaine HCl significant beter dan dat van NaCl 0,9% ($p=0,002$, Fisher's test). In feite had lidocaine altijd invloed op tinnitus: bij twee patiënten bij wie de luidheid niet veranderde, bleek de frequentie sterk te veranderen gedurende enkele minuten.

V.2.4. De lidocainetest

Nadat het goede effect van intraveneus toegediend lidocaine was aangetoond bij 22 patiënten, gaven 71 andere patiënten toestemming om een lidocainetest te laten uitvoeren. Deze 71 patiënten maakten allen deel uit van een groep patiënten met hinderlijke tinnitus welke voor een hierna te beschrijven trial werden geselecteerd. Aan hen werd intraveneus lidocaine HCl toegediend als diagnostische test. De dosering bedroeg 1,5 mg per kg lichaamsgewicht, gedurende 3 minuten ingespoten. De verandering in frequentie en luidheid en de duur ervan werden vastgelegd.

Het effect op de luidheid is in tabel V.3 weergegeven. Bij 58 van deze 71 patiënten (82%) verdween de tinnitus vrijwel of geheel. Bij 8 patiënten (11%) trad geen of minimale verbetering op. Bij 38 patiënten (54%) bleef de frequentie van de tinnitus gelijk. Bij 18 patiënten (25%) werd het geluid hoger en bij 15 patiënten (21%) werd het geluid lager.

Tabel V.3. Het effect van intraveneus lidocaine HCl op de luidheid van tinnitus bij 71 patiënten. Tevens is de gemiddelde leeftijd per groep weergegeven.

Effect	n	%	leeftijd (jaren)
Verergering	8	11	48
Geen verandering	3	4	43
Minimale verbetering	2	3	61*
Vrijwel verdwenen	20	28	53*
Geheel verdwenen	38	54	57*

*Patiënten met verbetering waren significant ouder ($p=0,02$).

De gemiddelde duur van de verandering in luidheid bedroeg 45 minuten met een spreiding van 0 seconden tot 12 uur. De mediaan bedroeg 10 minuten. Door de grote spreiding van de resultaten in het hier beschreven onderzoek verschilt de gemiddelde duur van de verandering met die welke in de trial van 22 patiënten werd gevonden. De gevonden mediane waarden zijn meer met elkaar in overeenstemming. Een overzicht van de duur van het effect is in tabel V.4 weergegeven.

Tabel V.4. De duur van het effect op tinnitus van intraveneus lidocaine HCl bij 71 patiënten.

Duur (min)	n	%
0- 5	23	32
5-10	17	24
10-60	23	32
>60	8	12

Vergelijking van de resultaten met de leeftijd van de patiënten toonde aan, dat een beter effect werd bereikt, naarmate de patiënt ouder is (tabel V.3). Deze verschillen zijn significant ($p=0,02$, Spearman test). De resultaten van de lidocaine-test bleken onafhankelijk van de mogelijke oorzaken. Vergeleken werden alleen de grote groepen in dit onderzoek, namelijk die waarbij als mogelijke oorzaak werd vastgesteld lawaaitrauma, presbycusis, M. Menière en de groep waarbij geen oorzaak werd gevonden. De resultaten van de lidocaine-test bleken verder onafhankelijk van de duur van de klachten en het gemiddelde gehoorsverlies in het toondrempel-audiogram. De duur van het effect van lidocaine had geen relatie met de leeftijd van de patiënt, de klachtenduur, de mogelijke oorzaken en het gemiddelde gehoorsverlies.

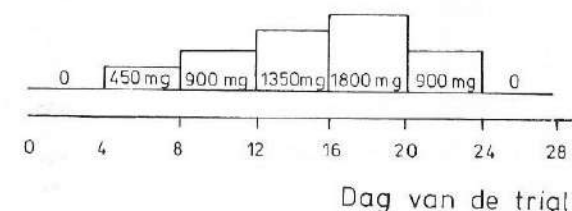
V.2.5. Discussie

Nadat in een klein dubbelblind onderzoek het tinnitus onderdrukkend effect van intraveneus toegediend lidocaine HCl werd aangetoond, werd dit middel aan een groot aantal patiënten gegeven om patronen in de werking ervan te onderkennen. Opvallend is, dat de duur van de klachten, de aard van het ziekteproces, en de ernst van het ziekteproces, waarvoor het gemiddeld gehoorsverlies als maat werd gebruikt, niet van invloed zijn op het resultaat van de lidocaine toediening. Door dit gebrek aan verband tussen de resultaten van de test en de variabelen van het ziekteproces kan aan de test geen diagnostisch belang worden toegekend. Voor het verband tussen het effect en de leeftijd der patiënten is geen verklaring. Door de korte duur van het effect heeft het intraveneus toedienen van lidocaine HCl, ook geen therapeutische betekenis, zoals bij 71 patiënten werd aangetoond. De resultaten van dit onderzoek hebben in twee opzichten betekenis. Doordat er een tinnitus onderdrukkend effect is aangetoond, onafhankelijk van de mogelijke oorzaken, moet er een gemeenschappelijk fysiologisch fenomeen zijn bij het overgrote deel der tinnituspatiënten. Dit gegeven kan richting geven aan het onderzoek naar de pathofysiologie van tinnitus. In de tweede plaats geven deze resultaten richting aan het onderzoek naar nieuwe vormen van medicamenteuze therapie, zoals dat in het vervolg van dit hoofdstuk wordt beschreven.

V.3. Bepaling van de optimale dosis van tocinide HCl per os bij de behandeling van tinnitus

V.3.1. Methode

Aan een groep van 19 patiënten werd in 7 perioden van elk 4 dagen een dosis tocinide HCl gegeven, die varieerde van 0-1800 mg, zoals weergegeven in figuur V.4. De patiënten, welke hadden deelgenomen aan dat deel van het onderzoek waarin intraveneus toegediend lidocaine HCl werd getest, werd gevraagd mee te werken aan een onderzoek ter bepaling van de optimale dosis tocinide HCl per os bij de behandeling van tinnitus. Drie patiënten konden hieraan niet meewerken, daar zij het ziekenhuis niet frequent konden bezoeken tijdens de periode van het onderzoek.



Figuur V.4. Doseringsschema voor tocinide HCl bij 19 patiënten met tinnitus.

Tien vrouwen en negen mannen gaven na informatie hun toestemming voor de testen. Hun gemiddelde leeftijd was 54 jaar (van 22 tot 67 jaar). In een enkelblind gecontroleerde opzet werd tocinide HCl aan iedere patiënt gegeven in 5 verschillende doses. Voor de toediening van de stoffen werden identieke gelatine capsules (maat nr. 3) gebruikt, die elk microcrystalline cellulose (Avicel pH 101) of 150 mg tocinide hydrochloride bevatten. Vier capsules moesten driemaal per dag worden ingenomen; in elke periode was de verhouding placebo:verum verschillend, zoals in figuur V.4 blijkt. Tonocard® tabletten (400 mg) werden als bron voor tocinide HCl gebruikt.

Om het effect in steady state te kunnen beoordelen, dat wil zeggen dat er evenveel van een stof per tijdseenheid wordt toegediend, als er wordt geëlimineerd, werd elke dosis gegeven gedurende 4 dagen. Het doseringsschema gedurende 28 dagen is weergegeven in figuur V.4. Op de vierde dag van elke periode moesten de patiënten de graad van hinder van de klacht vastleggen volgens een 6-puntsschaal, weergegeven in tabel V.5. Daarnaast moesten alle bijverschijnselen die in die periode optraden, worden vastge-

legd. Aan het einde van elke periode werd bij iedere patiënt een bloedmonster afgenomen, waarin de serumconcentratie van tocainide werd bepaald. Na de 5e periode, waarin de hoogste dosis werd gegeven, werd ter controle een electrocardiogram gemaakt. Als norm voor een gunstig effect van tocainide werd verlichting van de klacht tot een niet hinderlijk niveau genomen, dat wil zeggen een score van 3 of minder in de schaal van tabel V.5.

Tabel V.5. Zespuntsschaal naar de mate van hinder van tinnitus.

0	geen tinnitus
1	slechts hoorbaar in stilte
2	nauwelijks hoorbaar
3	hoorbaar, maar niet hinderlijk
4	hinderlijk
5	zeer hinderlijk

V.3.2. Resultaten

Het effect van oraal toegediend tocainide HCl in verschillende doseringen is weergegeven in tabel V.6. Geen gunstig effect werd gezien bij 11 patiënten. Van deze 11 namen er 4 aan de gehele proef deel. Bij 8 patiënten bleek in een of meer perioden een gunstig effect. Analyse van de resultaten toont aan, dat in de perioden III, V en VI de meeste patiënten werden gezien met een gunstig effect. In deze perioden waren de doseringen respectievelijk 900, 1800 en 900 mg per dag. De belangrijkste bijwerking van tocainide HCl die werd waargenomen, was het optreden van urticair exantheem. Dit was een absolute indicatie tot staken van de toediening van tocainide. Dit trad op bij 7 patiënten. Het begon gemiddeld rond de 12e dag van de proef, hetgeen overeenkwam met de achtste dag van de tocainide medicatie. Andere bijwerkingen worden genoemd in tabel V.7. Deze tabel geeft de percentages weer van de patiënten waarbij de bijwerkingen optraden van het totaal in die periode nog deelnemend aantal patiënten. In 9 gevallen werd niet tot het einde van de proef deelgenomen; in 7 gevallen wegens exantheem; in 2 gevallen wegens duizeligheid. Het controle-ECG na de 5e periode bleek afwijkend bij 1 patiënt, bij wie zich een rechter bundeltakblok had ontwikkeld gedurende de proef. Deze afwijking verdween niet na staken van het medicament. Bij de overige patiënten bleek het ECG niet veranderd te zijn.

De gemeten serumconcentraties van tocainide zijn weergegeven in tabel V.8. In de praktijk was het niet altijd mogelijk om patiënten op de vierde dag te zien. De afwijkingen in dit schema ziet men in tabel V.8. In figuur V.5 zijn

Tabel V.6. Het effect op tinnitus van tocainide HCl bij verschillende doseringen bij 19 patiënten. De mate van tinnitus bij aanvang en in elke periode is weergegeven volgens de schaal van tabel V.5. In cursieve cijfers zijn waarden met een succesvol resultaat weergegeven.

Patiënt	Effect per periode en dosis (mg)								Reden van voortijdig staken van de proef
	voor proef	I 0	II 450	III 900	IV 1350	V 1800	VI 900	VII 0	
1	4	4	4	0					Exantheem
2	5	5	5	4	4	4	5	4	
3	4	3	4						
4	4	4	4	4	4	3	3	4	Exantheem
5	4	4	4	4	4	4	4	4	
6	4	4	4	3	5	4	3	3	
7	5	5	5	4	4				Exantheem
8	5	5	5	5	5				
9	4	4	4						
10	4	4	3	4	5	4	3	2	Exantheem
11	5	5	5	5	5				
12	5	5	4	5	5	2			
13	4	4	4	3	3	3	2	4	Exantheem
14	4	2	5	2	5	5	4	4	
15	5	5	4	3	1	3	4	5	
16	5	5	4	4	5	4	5	5	Exantheem
17	5	4	4	5	4	4	4	4	
18	5	5	5	5	5				
19	5	5	5	5	4				Misselijk
Totaal aantal met succes en percentage	0	2 (10%)	1 (5%)	5 (29%)	2 (13%)	4 (36%)	4 (40%)	2 (20%)	

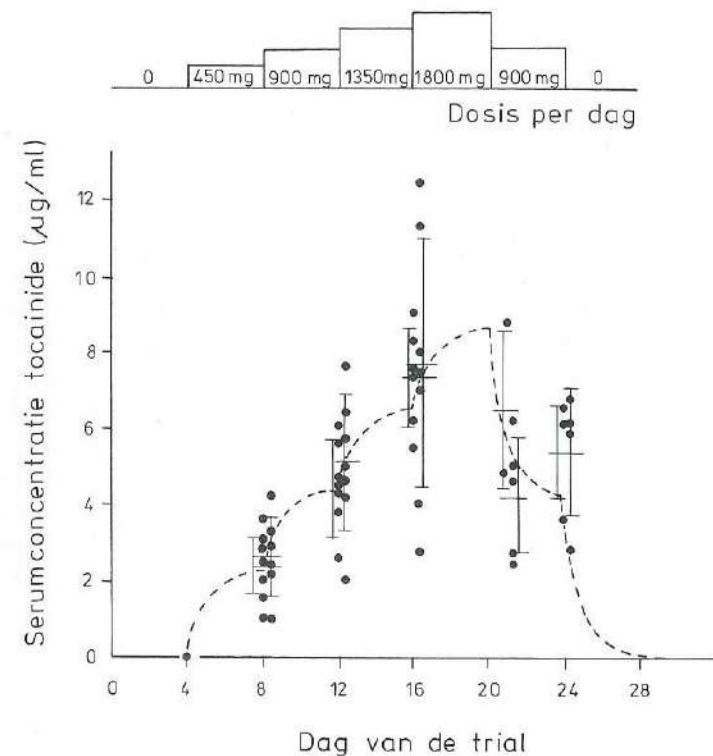
Tabel V.7. Bijwerkingen van tocainide HCl per dosis weergegeven.

Dagelijkse dosis	Periode en dosis (mg)					
	II 450	III 900	IV 1350	V 1800	VI 900	VII 0
Aantal patiënten	19	17	16	11	10	10
Misselijkheid	5*	12	12	55		
Braken			6	9		
Tremor		12	31	27	20	20
Duizeligheid	5		6	45	10	
Wazig zien				18		
Angstdromen			6			
Exantheem	5	6	18	18		

*Waarden representeren percentages.

Tabel V.8. Serumconcentraties van tocinide bij 19 patiënten met tinnitus gedurende de toediening van tocinide HCl per os in perioden met verschillende doseringen. De waarden zijn weergegeven in $\mu\text{g/ml}$.

Pat.no.	Dag	1	8	9	10	11	12	13	16	17	21	22	23	24	25	28	30
dosits				900 mg				1350 mg	1800 mg	900 mg				0 mg			
1	0	0	2,2				4,3		7,4		8,8			5,2			
2	0	0	2,8				5,6										
3	0	0	2,0		2,2												
4	0	0	3,6				3,8		7,5		5,7			6,6			
5	0	0	2,6			4,6					4,9			3,7			
6	0	0	3,0				6,1		9,1					6,2			
7	0	0	2,5				4,5						3,8			10,0	
8	0	0	2,5				5,6		8,4								
9	0	0															
10	0	0		2,2			2,6	4,2	6,2	7,5		5,0			6,1		
11	0	0	1,6							7,0							
12	0	0		3,3				6,4		11,4							
13																	
14	0	0		1,0				2,0		4,0		2,5			2,9		
15	0	0		2,4				7,6		12,5		2,7			6,0		
16	0	0		2,2				5,7		8,0		6,2			6,8		0,2
17	0	0		2,9				4,6		8,0		4,7					
18	0	0		4,2				5,0		2,8							
19	0	0	1,0				2,6		5,5								
gem. waarden (x):				2,4	2,6		4,4	5,1	7,4	7,7	6,5	3,4		5,4	5,4		
n:				10	7		8	7	6	8	3	5		4	4		
S _x :				0,73	1,0		1,34	1,78	1,34	3,28	2,1	1,59		1,29	1,74		



Figuur V.5. Serumconcentraties van tocinide bij patiënten die tocinide HCl kregen toegediend volgens het schema dat bovenaan is weergegeven. De zwarte stippen zijn individueel gemeten concentraties. De gemiddelden en standaarddeviaties zijn eveneens weergegeven. De onderbroken lijn geeft het theoretische verloop van de serumconcentratie tocinide weer, berekend volgens de methode van Ronfield et al.²⁰ De bij onze patiënten gemeten concentraties komen hiermee goed overeen.

de gemeten serumconcentraties weergegeven en vergeleken. Ook is in deze figuur weergegeven het theoretisch verloop van de serumconcentratie tocinide bij dit doseringsschema, zoals dat werd berekend volgens de methode van Ronfield et al.²⁰

V.3.3. Discussie

In deze studie wordt de vraag onderzocht, welke de optimale dosering is van tocinide HCl bij de behandeling van tinnitus. Het gaat hierbij niet om de vraag in hoeverre tocinide HCl effectief is tegen tinnitus in vergelijking met andere geneesmiddelen. Die vraag wordt later onderzocht met behulp

van de gegevens van deze studie. Omdat alleen de vraag van de optimale dosering aan de orde was, kon in dit onderzoek voor een enkelblinde opzet worden gekozen.

Na orale toediening wordt tocainide goed en snel opgenomen. De biologische beschikbaarheid is 90%.⁶ Tocainide wordt voor ongeveer 60% geëlimineerd door biotransformatie in de lever en voor het overige wordt het ongewijzigd uitgescheiden in de urine. Een "first pass effect" in de lever als van lidocaine is bij tocainide niet waargenomen. De plasmahalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van tocainide is 12-15 uur.^{6,20} Een steady state wordt dan bereikt in ongeveer 70 uur ($5 \times t_{1/2}$). Perioden van 4 dagen om het effect op tinnitus te beoordelen zijn dus adequaat. Tocainide HCl had maar bij een deel der patiënten een gunstig effect. De beste resultaten werden verkregen in de perioden waarin de patiënten 900 en 1800 mg tocainide HCl per dag kregen. In de periode waarin 900 mg per dag werd gegeven, bleken 5 patiënten geen hinder meer te hebben van tinnitus (de nrs. 1, 6, 13, 14 en 15). Bij verhoging van de dagelijkse dosis tot 1800 mg bleken er twee patiënten (nrs. 4 en 12) alsnog een gunstig effect te ondervinden van de therapie. Een van deze patiënten (no. 12) moest daarna de behandeling stoppen wegens het optreden van exantheem. Bij patiënt 4 bleek het gunstig effect aan te houden na verlaging van de dosis tot 900 mg. Uit deze gegevens kan worden geconcludeerd, dat bij behandeling van tinnitus voor tocainide geen hogere doses nodig zijn dan 900 mg per dag.

Hinderlijke bijwerkingen werden gezien bij 1800 mg per dag, zoals weergegeven in tabel V.7. Bij 900 mg per dag werden weinig bijwerkingen gezien.

Samenvattend volgt uit dit onderzoek, dat de optimale orale dosering van tocainide HCl voor tinnitus 900 mg per dag is. Dit blijkt zowel uit het effect op tinnitus, als uit de opgetreden bijwerkingen in de verschillende perioden. De door ons gevonden dosering is laag vergeleken met de door Emmett en Shea³ toegepaste dosering. De door hen succesvol bevonden dosering van 2400 mg per dag werd slechts gedurende 30 uur toegepast. Daar een steady state bij dit middel pas bereikt wordt in 70 uur, is de door hen gekozen onderzoeksperiode te kort om conclusies te trekken over het effect op tinnitus bij behandeling over een termijn van weken. Onze resultaten wijzen erop, dat 2400 mg per dag te hoog is voor toepassing gedurende langere tijd. De door ons gevonden optimale dosis komt meer overeen met de door Cathcart¹ toegepaste dosering van 1200 mg per dag.

De relatie tussen de toegediende doses en de serumconcentraties is lineair gebleken bij de individuele patiënt, zoals blijkt uit tabel V.8. De spreiding in de concentraties, weergegeven in figuur V.5 wordt verklaard door de

verschillen in tijd tussen de laatste inname van een capsule en het afnemen van een serummonster bij de patiënten.

V.4. *Het effect van nitocinezuuramide, carbamazepine en tocainide op tinnitus in vergelijking met een placebo*

V.4.1. *Methode*

In een dubbelblinde, gerandomiseerde proef werd het effect op tinnitus van nicotinezuuramide, carbamazepine en tocainide met dat van een placebo vergeleken. De patiënten werden voor dit onderzoek geselecteerd, indien zij voldeden aan de volgende voorwaarden:

1. De patiënten moesten te kennen geven hinder van tinnitus te hebben.
2. Als na uitgebreid onderzoek een behandelbare afwijking aan het licht kwam, die tinnitus kon veroorzaken, moest deze afwijking eerst zijn behandeld.
3. De patiënten mochten niet behandeld zijn met één der medicijnen die in de proef werden getest.
4. Patiënten jonger dan 18 jaar werden uitgesloten.
5. Vrouwen die (mogelijk) zwanger waren, werden uitgesloten.
6. Patiënten bekend met overgevoeligheid voor lokaal-anaesthetica van het amide type werden uitgesloten.
7. Patiënten met een atrio-ventriculair hart-blok graad II en III werden uitgesloten.
8. Patiënten met hypertensie werden uitgesloten.
9. Patiënten met decompensatio cordis werden uitgesloten.
10. Patiënten met nierfunctiestoornissen of een actieve leveraandoening werden uitgesloten.

Voorafgaand aan de behandeling werden de patiënten uitvoerig onderzocht, waarbij te behandelen afwijkingen, die mogelijk tinnitus veroorzaken, werden uitgesloten. Dit onderzoek is identiek aan dat, welke is beschreven in hoofdstuk IV.3.1. De mate van tinnitus werd vastgesteld volgens de schaal van tabel V.5. Voor het begin van de proef werd alleen 4 of 5 gescoord.

De 112 patiënten die in hoofdstuk IV.3 zijn beschreven, kwamen in beginsel in aanmerking om deel te nemen aan dit dubbelblinde onderzoek. Aan het onderzoek hebben 64 van deze 112 patiënten deelgenomen. De overige 48 namen niet deel om verschillende redenen: 19 patiënten namen reeds deel aan het dosisbepalende onderzoek van tocainide. Bij 11 patiënten

bleek de tinnitus spontaan verminderd te zijn in 4-12 maanden. Bij 2 patiënten waren er cardiale bezwaren en 16 patiënten weigerden deelname aan dit onderzoek. De groep van 64 patiënten werd aangevuld met 32 andere patiënten met hinderlijke tinnitus. Deze groep is wat samenstelling betreft goed vergelijkbaar met de groep van 112 patiënten uit hoofdstuk IV.3. Aldus werden voor het dubbelblinde onderzoek 96 patiënten geselecteerd. De studie werd poliklinisch verricht. Alle patiënten kregen voor de duur van 30 dagen capsules met de aanwijzing er 3 maal per dag één te nemen. Volgens een vooraf door de statisticus opgesteld schema, dat aan de onderzoeker niet bekend was, werd één van de volgende preparaten gegeven: nicotinezuuramide (per capsule 70 mg), carbamazepine (per capsule 150 mg), tocainide HCl (per capsule 300 mg) of microcristalline cellulose (per capsule 300 mg placebo).

Voorafgaand aan de lidocainetest, die bij een deel der patiënten werd verricht en voorafgaand aan de behandeling, werden serummonsters afgenomen. Dit werd eveneens gedaan na 2 weken en direct na afloop van de behandeling. De concentratie van het toegediende medicament werd in het Toxicologisch Laboratorium bepaald, waar de volgorde waarin de medicijnen werden toegediend bekend was. Geheimhouding van deze volgorde was gewaarborgd. Na 2 weken werden de patiënten poliklinisch gecontroleerd, waarbij het effect op de tinnitus en de bijwerkingen werden vastgelegd. Na 4 weken of bij het eerder beëindigen van de proef werd het effect op de tinnitus definitief bepaald en vastgelegd in een zespuntsschaal volgens tabel V.5. Ook de opgetreden bijwerkingen werden vastgelegd.

Pas nadat de resultaten van effect en bijwerkingen van alle patiënten bekend en vastgelegd waren, werd de sleutel van het onderzoek vrijgegeven. Tenslotte werd na het beëindigen van de proef aan elke patiënt tocainide HCl per os voorgeschreven in een dosering van 3 dd 400 mg gedurende 4 weken. Dit werd gedaan om een indruk te krijgen van het verschil in effect van 900 mg tocainide en 1200 mg tocainide.

V.4.2. Resultaten

Effect op tinnitus

Van de 96 patiënten waren er 8, bij wie de klacht tijdens de behandeling bleek te zijn verminderd tot een niet hinderlijk niveau. Bij hen werd in de schaal van tabel V.5 een 3 of minder gescoord. In tabel V.9 zijn de resultaten van de groep van 96 patiënten per middel weergegeven. Geen der onderzochte middelen gaf een beter resultaat dan de placebo. Bij 6 patiënten bleek de klacht verergerd te zijn. Van de patiënten die tocainide hadden

Tabel V.9. Het effect op tinnitus van orale toediening nicotinezuuramide, carbamazepine, tocainide HCl en een placebo bij 96 patiënten.

Mate van hinder	nicotinezuuramide 210 mg dd	carbamazepine 450 mg dd	tocainide 900 mg dd	placebo
0 Geen tinnitus meer	1*			
1 Alleen in stilte				
2 Nauwelijks hoorbaar			1	
3 Hoorbaar, niet hinderlijk	1	2		3
4 Hinderlijk	15	12	9	15
5 Zeer hinderlijk	7	10	14	6
Totaal	24	24	24	24

*Weergegeven worden de aantallen patiënten.

gekregen, waren er 14 die na de trial tocainide in een dosering van 1200 mg per dag hadden gekregen. Bij geen van deze patiënten had dit enig effect op de tinnitus.

Bijwerkingen

In tabel V.10 is een overzicht gegeven van de tijdens de proef geregistreerde bijwerkingen. In deze tabel is tevens het aantal patiënten weergegeven, dat voortijdig de behandeling staakte. In de meeste gevallen was het optreden van hinderlijke bijwerkingen de reden van stoppen. Na het staken van de behandeling verdwenen bij alle patiënten de bijwerkingen binnen

Tabel V.10. Overzicht van de tijdens de proef geregistreerde bijwerkingen per medicament.

	nicotinezuuramide	carbamazepine	tocainide HCl	placebo
Geen	20	9	13	21*
Hoofdpijn	4			1
Exantheem			6	1
Maagpijn	1			1
Tintelingen	1			
Duizeligheid	2	8	3	
Misselijkheid	1	8		
Braken	1	2		
Diarree		1		
Sufheid		2		
Tremor			1	

*Weergegeven worden de aantallen patiënten.

enkele dagen. Het na de behandeling verrichte bloedonderzoek toonde bij geen der patiënten afwijkingen. Met name het leucocytengetal, de lever- en nierfuncties waren bij alle patiënten normaal. Van elke patiënt werd voor en na de behandeling een toondrempelaudiogram gemaakt. Het gemiddelde van het verlies bij 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2; 4 en 8 kHz werd uitgerekend. Het gemiddelde gehoorsverlies van de patiënten werd per medicijngroep vastgesteld. Het verschil van het gemiddelde gehoorsverlies voor en na de behandeling per medicijngroep is weergegeven in tabel V.11.

Tabel V.11. Verschil van het gemiddelde gehoorsverlies voor en behandeling met één van de vier middelen bij 96 patiënten met tinnitus.

Geneesmiddel groep	Vershil van het gemiddeld gehoorsverlies voor en na de trial
Nicotinezuuramide	0.3 dB
Carbamazepine	1.7 dB
Tocainide	1.1 dB
Placebo	1.6 dB

Bij geen der patiënten werd voor of na de behandeling een discrepantie gevonden van toon- en spraakaudiogram. Van elke patiënt werd zo mogelijk voor en na de behandeling een tinnitusanalyse verricht, volgens het protocol beschreven in IV.3.2.5. De gemiddelde waarden van de luidheid SL en de residual inhibition werden per geneesmiddel vergeleken. Deze bleken voor en na de behandeling bij de drie onderzochte geneesmiddelen niet significant te verschillen. Van de gemeten frequenties (F_1) werden de logarithmen van de waarden voor en na behandeling vergeleken. Ook hierbij werden geen significante verschillen gemeten voor en na de behandeling met de drie gebruikte middelen. De gemiddelde waarden van de serumconcentraties van de 3 medicamenten, gemeten voor de aanvang, na 14 dagen en bij beëindiging van de proef worden weergegeven in tabel V.12.

V.4.3. Discussie

In dit onderzoek bleken de resultaten van medicamenten slechter dan die van de placebo te zijn. De percentages van het succes van de medicamenten moeten beschouwd worden als schattingen (p) van het werkelijke succespercentage (P) van deze middelen. Deze puntschattingen van de succes-kansen van de middelen worden aangegeven in tabel V.13. Met deze puntschattingen kunnen de grenzen worden bepaald, waarbinnen de

Tabel V.12. Gemiddelde serumconcentraties van nicotinezuuramide, carbamazepine en tocainide HCl, gemeten voor de aanvang van de behandeling, na 14 dagen en na 30 dagen bij 96 patiënten met tinnitus.

middel	n	tijdstip (dagen)	serumconcentraties ($\mu\text{g/l}$)
Nicotinezuuramide	21	0	51,9 $\pm$ 9,75*
	22	14	56,4 $\pm$ 6,45
	20	30	53,1 $\pm$ 6,66
Carbamazepine	24	0	0,0 $\pm$ 0,0
	20	14	6,28 $\pm$ 3,32
	15	30	5,77 $\pm$ 2,51
Tocainide HCl	24	0	0,0 $\pm$ 0,0
	17	14	3,23 $\pm$ 2,1
	11	30	3,52 $\pm$ 1,8

* Waarden zijn het gemiddelde $\pm$ standaarddeviatie.

Tabel V.13. Het effect van 3 medicamenten en een placebo op tinnitus bij 96 patiënten.

Middel	Succes in deze serie (puntschatting)	Werkelijke succeskans (%) 95% betrouwbaarheidsinterval
Nicotinamide 210 mg/dg	2/24 (8%)	1-26
Carbamazepine 450 mg/dg	2/24 (8%)	1-26
Tocainide HCl 900 mg/dg	1/24 (4%)	0-20
Placebo	3/24 (13%)	2-32

werkelijke succeskans (P) voor elk middel ligt met een betrouwbaarheid van 95%.²¹ Deze betrouwbaarheidsintervallen worden eveneens vermeld in tabel V.13. Afgezien van deze betrouwbaarheidsintervallen, hebben de middelen in ons onderzoek een slechter resultaat dan de placebo.

De resultaten van audiometrisch gehooronderzoek en audiometrische tinnitusanalyse blijken voor en na de behandeling bij geen der onderzochte middelen significant te verschillen. De middelen hebben dus geen meetbare invloed gehad op de functie van het gehoororgaan en op de tinnitus. In de klinische praktijk heeft het meten van frequenties, luidheid en residual inhibition voor of na behandeling geen zin, omdat met de behandeling beoogd wordt een subjectieve klacht te verminderen over een bepaalde periode. Een audiometrische tinnitusanalyse geeft slechts een momentopname weer.

V.4.4. De waarde van nicotinezuuramide bij de behandeling van tinnitus

Uit dit onderzoek blijkt met een betrouwbaarheid van 95%, dat de succeskans van nicotinezuuramide bij behandeling van tinnitus niet hoger ligt dan 26%. Dit resultaat en dat van ons oriënterende onderzoek met nicotinezuur bij 33 patiënten is niet in overeenstemming met het resultaat van Flottorp en Wille,⁴ die een succeskans aangaven van 68%. De samenstelling van de patiëntgroepen was qua leeftijd en etiologie vergelijkbaar. Flottorp en Wille⁴ begonnen de behandeling bij hun patiënten met intraveneuze injectie met oplopende dosering tot 100 mg per dag. Het effect ten gevolge van een hogere serumspiegel kan slechts kortdurend geweest zijn, gezien de resultaten van de serumconcentratiemetingen in ons onderzoek. Voor, tijdens en na afloop van de behandeling werd de serumconcentratie van nicotinezuur en nicotinezuuramide tezamen bij elke patiënt vastgesteld (tabel V.12). Het blijkt dat de serumspiegel door het toedienen slechts weinig verhoogd kan worden in een termijn van meer dan enkele uren. De stof wordt in alle weefsels opgenomen. In therapeutische doseringen, zoals gebruikt in dit onderzoek, wordt nicotinezuur en nicotinezuuramide slechts in kleine hoeveelheden onveranderd in de urine uitgescheiden.⁷

Indien voor een gunstig effect op tinnitus een hoge serumspiegel nicotinezuur (-amide) nodig is, zou dit effect slechts kort duren, tenzij er sprake is van een zogenaamd "hit and run"-effect: een langer durend effect, vergeleken met de periode waarin de stof aanwezig is. Gezien de resultaten in het oriënterende onderzoek bij 33 patiënten, is het optreden van een "hit and run"-effect van nicotinezuur bij tinnitus onwaarschijnlijk te noemen.

Ondanks de uitgebreide toepassing van nicotinezuur in de klinische praktijk bij de behandeling van tinnitus is in ons onderzoek de waarde ervan nihil gebleken.

V.4.5. De waarde van carbamazepine bij de behandeling van tinnitus

De in dit onderzoek gemeten serumspiegels van carbamazepine liggen rond de 6 µg/ml bij een dosering van 450 mg per dag. Shea en Harell²⁴ bevelen een dosering aan, waarbij spiegels worden bereikt van 4-8 µg/ml. Ook de gegeven dosis is van de orde van grootte van andere studies, waarbij carbamazepine voor tinnitus werd gegeven.^{2,14,16} Bij behandeling van epilepsie wordt gestreefd naar serumspiegels van 4-10 µg/ml.^{17,22} Volgens de resultaten in ons onderzoek kan met een betrouwbaarheid van 95% worden gesteld, dat de succeskans van carbamazepine bij de behandeling van tinnitus niet groter is dan 26%. Deze resultaten zijn slechter dan die van

genoemde onderzoeken.^{16,24} In geen van deze onderzoeken wordt het criterium "vermindering tot een niet hinderlijk niveau" gehanteerd. Het hanteren van percentages als maat voor verandering van de klacht is onbetrouwbaar. Er treden, tenminste interindividueel, te grote verschillen in deze percentages op, om met deze methode het resultaat van behandeling in groepen patiënten te kunnen beoordelen en vergelijken. Een andere verklaring voor de verschillen in resultaat kan het verschil in methode van onderzoek zijn. Genoemde onderzoeken zijn niet in een dubbelblinde opzet uitgevoerd.

Bij 2 van onze patiënten konden op het moment van voortijdig staken van de behandeling serumspiegels worden gemeten. De opgetreden bijwerkingen, die reden tot staken van de behandeling vormden, waren hoofdpijn, duizeligheid en misselijkheid. Bij beiden werd een hoge waarde gemeten: respectievelijk 11,0 µg/ml en 13,8 µg/ml. Bij beiden werd geen enkel effect op tinnitus bemerkt. De twee patiënten bij wie een goed effect werd gezien op tinnitus, hadden geen last van bijwerkingen. Bij hen werd een spiegel van respectievelijk 5,7 µg/ml en 6,0 µg/ml gemeten.

In een serie van 81 patiënten vond Schneider²² bij 10 patiënten door hem zo genoemde neurotoxische bijverschijnselen in de zin van duizeligheid, diplopie en vermoeidheid. Deze 10 patiënten hadden significant hogere serumspiegels van carbamazepine (gemiddeld 11,2 µg/ml) dan de rest van de serie, welke geen neurotoxische bijverschijnselen had (gemiddeld 6,4 µg/ml). Reynolds¹⁹ geeft aan, dat bij langzaam insluipen van carbamazepinetherapie waarschijnlijk niet meer dan 5% der patiënten hinderlijke neurologische symptomen krijgt. Deze zijn bovendien reversibel.

Hoewel publicaties over hematologische toxiciteit van carbamazepine zeldzaam zijn¹⁸ is het belang ervan groot, gezien de ernstige, langdurige of zelfs fatale gevolgen van beenmergdepressie. Een duidelijk verband tussen carbamazepinebehandeling en beenmergdepressie is niet aangetoond.¹² Daar predisponerende factoren voor het optreden van beenmergdepressie niet bekend zijn, moet het bloed van elke patiënt, onafhankelijk van de leeftijd, de sexe of etnische afkomst, worden onderzocht tijdens de behandeling.¹⁸ De bijsluiter van Tegretol® geeft aan, dat voor aanvang van de behandeling bloedbeeld en leverfunctie moeten worden gecontroleerd. Gedurende de eerste maand van de behandeling moet het bloedbeeld eens per week worden gecontroleerd en daarna minstens een jaar lang eens per maand. Daarna kan de controle met langere tussenpozen plaatsvinden. Zoals in antwoord 52 van de rubriek Vraag en Antwoord van het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde²⁵ wordt gesteld, is de arts die de aangeraden handelingen nalaat, laakbaar en kan potentieel voor de geldelijke gevolgen worden aangesproken.

In ons onderzoek werd geen hematologische toxiciteit waargenomen. Van de 24 patiënten die carbamazepine kregen, staakten er 4 de behandeling voortijdig wegens neurologische verschijnselen in de zin van duizeligheid en hoofdpijn. Wegens misselijkheid staakten 6 patiënten de behandeling voortijdig.

Hoewel in dit onderzoek de meeste patiënten die de behandeling voortijdig staakten, zich in de carbamazepinegroep bevonden, is het optreden van bijwerkingen op zichzelf geen bezwaar voor het geven van dit medicament. Deze conclusies zijn in tegenspraak met die van Shea et al.,²³ die juist beweren dat carbamazepine helpt, doch dat de bijwerkingen te ernstig zijn. In ons onderzoek is de conclusie, dat het effect op tinnitus slecht is, maar dat de bijwerkingen te controleren zijn.

V.4.6. De waarde van tocainide bij de behandeling van tinnitus

De gemeten serumspiegels tocainide zijn in dit deel van het onderzoek van dezelfde orde van grootte als die, welke in het dosisbepalende onderzoek werden gemeten bij 900 mg tocainide HCl per dag.

De resultaten van het dubbelblinde onderzoek lijken veel slechter dan die van het dosisbepalende onderzoek, waar 7 van de 19 patiënten (37%) gunstig reageerden. Dit behoeft niet met elkaar in tegenspraak te zijn, gezien de statistische analyse aan het begin van deze discussie (IV.4.3). Het feit dat bij geen van de 14 patiënten na de proef effect werd gezien op tinnitus van tocainide in een dosering van 1200 mg per dag¹, maakt niet waarschijnlijk, dat het uitblijven van een effect in de proef te wijten was aan een te lage dosering. Van deze patiënten werden geen serumspiegels van tocainide gemeten, daar bekend was¹¹ en in ons dosisbepalende onderzoek bevestigd werd, dat er voor tocainide een lineaire farmacokinetiek bestaat, zodat mocht worden aangenomen, dat bij verhoging van de dosis met 1/3 ook de serumspiegels met 1/3 toenemen.

Ondanks de overeenkomsten tussen lidocaine en tocainide is het effect van intraveneus toegediend lidocaine op tinnitus veel beter dan dat van oraal tocainide.

Bij vergelijking van de resultaten van de lidocainetest in de groep van hen die tocainide kregen met de gehele groep, vallen de sterke overeenkomsten van de resultaten op (tabel V.14). De groep van tocainide-gebruikers is dus een goede afspiegeling van de gehele groep wat betreft de resultaten van de lidocaine-test. Het goede effect van lidocaine bij de meerderheid (75%) van de patiënten van de tocainidegroep wordt niet bereikt met oraal tocainide bij dezelfde patiëntengroep.

Tabel V.14. Vergelijking van het effect van lidocaine i.v. op tinnitus bij de gehele onderzoeksgroep (n=71) en de groep van tocainide gebruikers (n=16).

Effect van lidocaine intraveneus	Gehele onderzoeksgroep		Tocainide gebruikers	
	n	%	n	%
Verergering van tinnitus	8	11	2	13
Geen verandering	3	4	1	6
Minimale verbetering	2	3	1	6
Goede verbetering	20	28	4	25
Tinnitus verdwenen	38	54	8	50
Totaal	71	100	16	100

De werking van tocainide en lidocaine op de celmembraan van zenuwcellen is dezelfde: door blokkade van de Na⁺-kanalen in de membraan wordt het ontstaan van actiepotentialen voorkomen. Wanneer het effect op de celmembraan van beide stoffen hetzelfde is, moet worden aangenomen, dat lidocaine beter tot de celmembraan kan doordringen dan tocainide. Lidocaine, dat een grotere mate van lipofiliteit dan tocainide heeft, dringt theoretisch beter door de bloed-hersenbarrière heen, hoewel dit niet experimenteel is aangetoond. Dit zou pleiten voor een centrale werking van lidocaine op tinnitus. Dit is in tegenspraak met de bevindingen van Lyttkens et al.¹³, die wijzen op een werking van lidocaine in de cochlea. Er zal een analogon van lidocaine ontwikkeld moeten worden, dat beter tot die celmembraan doordringt, waar lidocaine het tinnitus onderdrukkend effect veroorzaakt.

Evenals in de dosisbepalende studie gaf tocainide HCl in deze proef bij een dagelijkse dosering van 900 mg weinig bijwerkingen met uitzondering van het optreden van exantheem bij 6 patiënten. Dit is een percentage van 32% van de patiënten welke meer dan zeven dagen aan de proef deelnamen. In de dosisbepalende studie bedroeg dit percentage 37%. Het klinische beeld en het histologische onderzoek van huidbiopsieën pasten goed bij een geneesmiddelenexantheem. Met uitzondering van één patiënte waren alle uitgevoerde epicutane testen negatief. Hierbij werden zowel het tocainide als de bestanddelen van de capsule en de hulpstoffen als huidtest uitgevoerd. Slechts één patiënte had in lichte mate een overgevoeligheid voor tocainide; de overige bestanddelen gaven bij haar geen reactie. Bij geneesmiddelenexantheem wordt als regel een gering percentage positieve plakproeven gevonden.

Opvallend is dat het exantheem de 9e dag van de behandeling optrad. Geen van de patiënten was eerder medicamenteus voor tinnitus behandeld.

Van de 6 patiënten bij wie exantheem optrad, hadden er 4 een lidocainetest ondergaan. Het hoge percentage van gevallen waarbij exantheem optrad, kan niet verklaard worden. In de literatuur wordt geen melding gemaakt van dergelijke percentages. Bij chronische toepassing van tocinide bij een serie van 71 patiënten wordt het optreden van exantheem bij 3 patiënten (4%) gemeld.⁹ Het optreden van exantheem in ons onderzoek trad in 6 gevallen bij de tocinidegroep op, op of rond de 9e dag. Het exantheem verdween bij alle patiënten binnen enkele dagen na het staken van de behandeling. Bij één patiënt uit de placebogroep trad na 17 dagen exantheem op. Aangetoond kon worden, dat dit was ten gevolge van overgevoeligheid voor Saridon®, van welk middel hij 5 dagen voor het optreden van het exantheem een tablet had gebruikt. Bij geen van de overige patiënten trad exantheem op. Hiermee is aangetoond, dat de overgevoelighedsreacties veroorzaakt zijn door het tocinide of een metaboliet ervan.

Literatuur

1. Cathcart JM. Assessment of the value of tocinide hydrochloride in the treatment of tinnitus. *J Laryngol Otol* 1982; 96: 981-4.
2. Donaldson I. Tegretol: a double-blind trial in tinnitus. *J Laryngol Otol* 1981; 95: 947-51.
3. Emmett JR, Shea JJ. Treatment of tinnitus with tocinide hydrochloride. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1980; 88: 442-6.
4. Flottorp J, Wille C. Nicotinic acid treatment of tinnitus. *Acta Otolaryngol* 1954; Suppl 118: 85-99.
5. Follis RH, Mann GV. Pellagra. In: Harrison's principles of internal medicine. 6th Edition. McGraw Hill Kogakusha. Tokyo. 1970; pp 403-6.
6. Graffner C. Tocinide pharmacokinetics: absorption, metabolism, excretion. In: Workshop on tocinide. Ed. A. Pottage en L. Rydén; A.B. Hässle, Mölndal, Zweden. 1981; pp 90-9.
7. Greengard P. Water soluble vitamins. I. The vitamin B complex. In: The pharmacological basis of therapeutics. 4th Ed. Ed. Good en Gilman. The MacMillan Comp. London/Toronto. 1970; pp 1652-6.
8. Hultcrantz E, Hillerdal M, Angelborg C. Effect of nicotinic acid on cochlear blood flow. *Archives of ORL*. 1982; 234: 151-5.
9. Hutton I. Side-effects following chronic administration of tocinide. In: Workshop on tocinide. Ed. A. Pottage en L. Rydén. A.B. Hässle, Mölndal, Zweden. 1981; pp 123-4.
10. Israel JM, Connely JS, McTigue ST, Brummett RE, Brown J. Lidocaine in the treatment of tinnitus aurium. *Arch Otolaryngol* 1982; 108: 471-3.
11. Lalka D, Meyer MB, Duce BR, Elvin AT. Kinetics of the oral antiarrhythmic lidocaine congener, tocinide. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 19: 757-66.
12. Livingston S, Pauli LL, Pruce I. No proven relationship of carbamazepine therapy to blood dyscrasis. *Neurology (Minneapolis)* 1978; 28: 101.
13. Lyttkens L, Larsson B, Wästerström SA. Local anaesthetics and tinnitus. *ORL* 1984; 46: 17-23.
14. Marks NJ, Onisiphon C, Trounce JR. The effect of single doses of amylobarbitone sodium and carbamazepine in tinnitus. *J Laryngol Otol* 1981; 95: 941-5.
15. Martin FW, Colman BH. Tinnitus: a double blind cross-over controlled trial to evaluate the use of lignocaine. *Clin Otolaryngol* 1980; 5: 3-11.
16. Melding PS, Goodey RJ. The treatment of tinnitus with anticonvulsants. *J Laryngol Otol* 1979; 93: 111-22.
17. Monaco F, Riccio A, Benna P, et al. Further observations on carbamazepine plasma-levels in epileptic patients. *Neurology (Minneapolis)* 1976; 26: 936-43.
18. Pisciotto AV. Hematologic toxicity of carbamazepine. In: *Advances in neurology*. 1975; Vol 11. Ed. J.K. Penry en D.D. Daly. Raven Press, New York. pp 355-68.
19. Reynolds EH. Neurotoxicity of carbamazepine. In: *Advances in neurology*. 1976 Vol 11. Ed. J.K. Penry en D.D. Daly. Raven Press, New York. pp 345-54.
20. Ronfield AR, Wolshir EM, Block AJ. On the kinetics and dynamics of tocinide and its metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 31: 384-92.
21. Rümke ChrL. De nauwkeurigheid van percentages; tabellen met betrouwbaarheidsintervallen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1976; 120: 2052-8.
22. Schneider H. Carbamazepine: an attempt to correlate serum levels with anti-epileptic and side effects. In: *Clinical pharmacology of anti epileptic drugs*. Ed. H. Schneider, D. Janz, C. Gardner-Thorpe. Springer, Berlijn. 1975; pp 189-95.
23. Shea JJ, Emmett JR, Orchik DJ, Mays K, Webb W. Medical treatment of tinnitus. *Annals Otol* 1981; 90: 601-7.
24. Shea JJ, Harell M. Management of tinnitus aurium with lidocaine and carbamazepine. *Laryngoscope* 1978; 88: 1477-84.
25. Vraag 25. De aansprakelijkheid van de arts bij het voorschrijven van Tegretol. Vraag en antwoord. *Ned Tijdschr Geneesk* 1984; 128: 2321.

Hoofdstuk VI

CLASSIFICATIE VAN HINDERLIJKE GELUIDEN IN OOR OF HOOFD

VI.1. Inleiding

Voor hinderlijke geluiden in oor of hoofd zijn verschillende classificaties ontworpen. Voor het vergelijken van onderzoeksresultaten is een eenduidige classificatie nodig, opdat men met onderling vergelijkbare begrippen en grootheden werkt.³ Tonndorf⁸ wijst op het gevaar van een dogmatische classificatie, die het denken erover remt. Hij pleit dan ook voor een tamelijk open indeling.

De tot voor enkele jaren meest gebruikte indeling was die in subjectief en objectief.⁶ Het criterium ligt hierbij bij de waarneembaarheid van het geluid door de onderzoeker. Bezwaren tegen deze indeling zijn de wat onscherpe grens en het zeldzaam voorkomen van objectieve tinnitus.

Goodhill⁵ deelt tinnitus in naar plaats van waarneming: tinnitus aurium (in het oor) en tinnitus cranii (in het hoofd). Daarnaast maakt hij onderscheid tussen de psychologisch gecompenseerde vorm, waar de patiënt geen hinder bij aangeeft en de psychologisch ongecompenseerde vorm, waar dat wel het geval is. Factoren als luidheid en karakter van tinnitus zijn hiervan onafhankelijk.

Tijdens het Tinnitus Symposium (Ciba Foundation) in Londen (1981) werd door een werkgroep getracht om tot een voorlopige classificatie te komen.¹ Aanbevolen werd te trachten een indeling naar eigenschappen van tinnitus, naar localisatie van een afwijking en naar oorzaak te maken. Men stelde echter dat het alleen mogelijk was de eigenschappen van tinnitus tot op zekere hoogte vast te leggen en in te delen. Toch achtte men het nuttig voorzichtige aanvullende classificaties te ontwerpen voor de plaats van de afwijking en de etiologie. Deze zouden alleen gebruikt mogen worden in gevallen waar een geschatte waarschijnlijkheid kon worden bereikt van meer dan 50% door topodiagnostisch onderzoek.

Op grond van deze overwegingen werd de volgende indeling ontworpen:

1. Classification by described characteristics.

This depends entirely on the patient's description of his tinnitus at some stated time.

a. Initial classification: number of different sounds heard.

b. Further classification: each separate tinnitus sound, or at least the most troublesome tinnitus, should then be further classified as follows.

- (i) Loudness: faint, moderately or very loud.
- (ii) Pitch: low, medium or high, or without identifiable pitch (white-noise-like); whether steady-state or warbling.
- (iii) Temporal characteristics: in the long-term continuous or intermittent (with information on on-duration and off-duration and temporal variability); in the short-term, steady or fluctuating (e.g. pulsatile or click-like).
- (iv) Localization: inside or outside the head (or ears); unilateral (left or right); bilateral (and any preponderance); central.
- (v) Annoyance: none, mild, moderate, severe or very severe.
- (vi) Affective (psychological) component: none, mild, moderate, severe or very severe.
- (vii) Effect of environmental noise: during the exposure to noise the tinnitus is much reduced, slightly reduced, unchanged or worsened.

2. Classification by characteristics measured with an audiometer including the following quality judgement, loudness match, pitch match, relative loudness, measurement of minimal masking sensation level, residual inhibition and subjective loudness scaling.

3. Classification by probable site.

It must be realised that the site may be single or multiple and should be classified as such where appropriate, the fundamental or predominant disorder being stated first. The classification sites are as follows:

- (i) Peripheral: external ear, middle ear, cochlea or eighth cranial nerve.
- (ii) Central: in the central auditory neural pathways, with the various subdivisions.
- (iii) Extra-auditory: e.g. vascular, nasopharyngeal, muscular (extratympanic).
- (iv) Unknown: includes any suspected site where the topographic probability is assessed at 50% or less. At the present state of the art (1981), the site of tinnitus in the majority of cases will not be known with sufficient probability to justify any classification other than "unknown".

4. Classification by probable diagnosis.

This relates to the diagnosis of the condition probably (i.e. with a probability of over 50%) causing the tinnitus. It does not refer to otological or neurological disorders incidentally present. At the present state of the art (1981), the diagnosis of the condition causing the tinnitus in the vast majority of cases will not be known with sufficient probability to justify any classification other than "unknown". However, cases of tinnitus believed to be solely of psychiatric origin should be classified here.

VI.2. Discussie

De "classification by described characteristics" vereist voor het merendeel gegevens die de meeste patiënten niet goed kunnen geven. Punt 1.b. (iv), de plaats waar de patiënt het geluid localiseert, kan van belang zijn voor de diagnose met name bij unilaterale tinnitus. Voor de praktijk is punt 1.b. (v), de hinder, van belang. Dit gegeven werd in ons onderzoek ingedeeld volgens tabel IV.2. Hiermee kan bepaald worden of er therapie moet worden ingesteld en of deze nadien effect heeft gehad. Punt 1.b. (vi), dat de

psychische invloed van de klacht aangeeft, is van belang, omdat hiermee bij de therapiekeuze rekening gehouden kan worden. In ons onderzoek bleek, zoals beschreven is in hoofdstuk IV, dat 58% der patiënten een belangrijke psychische invloed op de klachten aangaf. De overige punten van de "classification by described characteristics" zijn voor de praktijk van weinig belang, omdat ze geen bijdrage leveren tot diagnose of therapiekeuze. Men dient zich te realiseren dat deze gegevens subjectief en vaak onbetrouwbaar zijn, waardoor ze ook voor onderzoek naar de pathogenese van weinig belang kunnen zijn.

De "classification by characteristics measured with an audiometer" is, zoals uit de resultaten beschreven in hoofdstuk IV.3.2.5 blijkt, niet van belang voor de diagnose en therapiekeuze. Een uitzondering hierop vormt de symptomatische maskeringsbehandeling, waarvoor de gegevens van audiometrische tinnitusanalyse wel van belang kunnen zijn. Voor het onderzoek naar de pathogenese van tinnitus kunnen deze gegevens misschien van belang worden. Tot nu toe is er geen theorie geformuleerd, die gesteund wordt door gegevens, verkregen met audiometrische tinnitusanalyse.

De "classification by probable site" is voor de klinische diagnostiek van groot belang. Helaas echter lukt het slechts in een klein deel van de gevallen de plaats van de afwijking vast te stellen.

De "classification by probable diagnosis" wordt besproken in hoofdstuk IV.2.3. Ook hier is een groot deel der gevallen niet in te delen, anders dan "onbekend".

Een volledige classificatie van tinnitus moet een tweeledig doel dienen: (1) een klinische indeling voor een doelmatige diagnostiek en behandeling en (2) een indeling waardoor resultaten van wetenschappelijk onderzoek naar de pathogenese vergeleken kunnen worden. De classificatie van Londen (1981)¹ wil beide doelen dienen door een zo gedetailleerd mogelijke indeling te maken van de te verkrijgen gegevens. Een dergelijke detaillering heeft voor de klinische praktijk geen nut en is op vele punten te onbetrouwbaar voor het vergelijken van wetenschappelijke gegevens.

VI.3. Een nieuwe classificatie van hinderlijke geluiden in het oor of hoofd

Voor de patiëntenbehandeling wordt hier een nieuwe classificatie voorgesteld, zoals weergegeven in tabel VI.1. Na onderzoek, zoals beschre-

Tabel VI.1. Classificatie van hinderlijke geluiden in oor of hoofd ingedeeld naar aard en oorzaak.

Aard	Oorzaak
Lichaamsgeluiden	- vasculair - musculair - open buis van Eustachius - kaakgewrichtafwijkingen
Tinnitus	- bekend - causaal behandelbaar - brughoektumor - chronische otitis media - otosclerose - etcetera - niet causaal behandelbaar - lawaaitrauma - ototoxiciteit - M. Menière - etcetera - onbekend

ven in hoofdstuk IV.3.2.2, wordt eerst onderscheid gemaakt tussen lichaamsgeluiden en tinnitus. Lichaamsgeluiden zijn ingedeeld in vasculair, musculair, de open buis van Eustachius en afwijkingen van het kaakgewricht. Indien sprake is van tinnitus wordt een gevonden mogelijke oorzaak ingedeeld als behandelbaar of niet-behandelbaar. De laatste groep is verreweg het grootst.

Een evaluatie door de patiënt, waarin een waardeoordeel over de verandering in tinnitus wordt gevraagd, is voor veel mensen erg moeilijk, vooral omdat de klacht in de loop van enkele weken vrijwel altijd wisselt. Bij 56% van onze patiënten wisselt de hinder duidelijk in de loop van 24 uur, zoals tabel IV.3 aangeeft. Wij achten het van groot belang, dat de patiënt een eenvoudige schaal geboden wordt, waarin hij de veranderingen van de klacht kan weergeven. Het model, waarin de mate van tinnitus in een percentage bij een uitgangspositie⁴ moet worden uitgedrukt is voor veel patiënten te ingewikkeld. Ook een te groot aantal keuzemogelijkheden is een bron van fouten.^{2,7} In ons onderzoek werd een door ons ontworpen 6-puntsschaal gebruikt, zoals wordt weergegeven in de tabellen IV.2 en V.5. Het bleek dat deze ook te uitgebreid is. "Hinderlijk" is moeilijk te onderscheiden van "zeer hinderlijk". "Alleen in stilte hoorbaar" en "nauwelijks hoorbaar" is eveneens moeilijk te onderscheiden. Dit geldt met name als een periode van dagen tot weken beoordeeld moet worden. Wij

adviseren dan ook een 3-puntsschaal te gebruiken, waarin kan worden aangegeven:

1. geen tinnitus
2. niet hinderlijke tinnitus
3. hinderlijke tinnitus

Dit is in de praktijk het best te hanteren. Teveel keuzemogelijkheden werkt verwarrend.

Literatuur

1. Anonymus. Definition and classification of tinnitus. In: Tinnitus. Pitman Books, Londen (Ciba Found. Symp. 85), 1981; pp 300-2.
2. Chouard CH, Meyer B, Maridat D. Transcutaneous electrotherapy for severe tinnitus. Acta Otolaryngol (Stockh.) 1981; 91: 415-22.
3. Douek E. Classification of tinnitus. In: Tinnitus. Pitman Books, Londen (Ciba Found. Symp. 85), 1981; pp 4-8.
4. Emmett JR, Shea JJ. Treatment of tinnitus with tocainide hydrochloride. Otolaryngol Head Neck Surg 1980; 88: 442-6.
5. Goodhill V. Otolological aspects of tinnitus. Trans Am Acad Ophthalmol and Otol 1954; 58: 529-32.
6. Kafka MM. Tinnitus aurium. Laryngoscope 1934; 64: 515-34.
7. Klockhoff I, Lindblom U. Menière's disease and hydrochlorothiazide. Acta Otolaryngol. (Stockh.) 1967; 63: 347-65.
8. Tonndorf J. In discussion on classification of tinnitus. In: Tinnitus. Pitman Books, Londen (Ciba Found. Symp. 85), 1981; p 10.

Hoofdstuk VII

TINNITUS EN LICHAAMSGELUIDEN IN DE PRAKTIJK; SAMENVATTING EN CONCLUSIES

In ons onderzoek wordt onderscheid gemaakt tussen de begrippen tinnitus en lichaamsgeluiden, omdat de aard van de pathologie ervan erg verschillend is.

Door de onbekendheid van de pathogenese van tinnitus en het ontbreken van een afdoende therapie vormt tinnitus een veel groter probleem dan lichaamsgeluiden.

In hoofdstuk II wordt de gebrekkige kennis beschreven, die er is over de pathogenese van tinnitus. Het fundamentele onderzoek wordt bemoeilijkt, omdat bij een klacht als tinnitus geen betrouwbaar dierexperimenteel onderzoek mogelijk is. Een belangrijke relatie tussen een afwijking in het oor, zoals bijvoorbeeld Morbus Menière of otosclerose en tinnitus is er meestal niet. Een uitzondering hierop zijn de stereocilia dysfunctie theorie van Tonndorf² en mogelijk de acoustische emissies van Kemp.¹

Momenteel ontstaat een toenemende kloof tussen het fundamentele onderzoek naar de pathogenese en het klinische onderzoek naar methoden van symptomatische behandeling. De in het klinisch onderzoek onderkende fenomenen zoals residual inhibition, de tinnitusonderdrukkende werking van electrostimulatie en van intraveneus toegediend lidocaine kunnen nog niet in modellen van de pathogenese van tinnitus worden ingepast. Anderzijds bieden de geformuleerde theorieën over het ontstaan van tinnitus geen mogelijkheden tot behandeling.

De behandeling van hinderlijke geluiden in oor of hoofd, zo deze al mogelijk is, is dan ook voornamelijk symptomatisch, zoals in hoofdstuk III wordt beschreven. De kleine groep, waar het gaat om lichaamsgeluiden, kan vaak causaal behandeld worden door de geluidsbron weg te halen. De belangrijkste methoden van behandeling van tinnitus zoals in de literatuur beschreven, zijn: farmacotherapie, maskering, electrostimulatie, chirurgische destructie en psychische beïnvloeding. Geen van deze methoden geeft een goed resultaat bij de meerderheid der patiënten.

Wat betreft de farmacotherapie is alleen het intraveneus toegediende lidocaine (kortdurend) effectief gebleken tegen tinnitus. Over anticonvul-

sieve en vasodilatatoire medicamenten en lidocaine analoge stoffen worden wisselende resultaten gemeld in de literatuur.

Het maskeren van tinnitus als symptomatische behandeling, waarbij getracht wordt de tinnitus te overstemmen met een extern geluid is een punt van controverse in de literatuur. Op langere termijn (meer dan een jaar) blijkt een maskeerapparaat vaak niet gebruikt te worden. Een hoorapparaat dat het omgevingslawaaï versterkt en zo de tinnitus maskeert lijkt nog het meest effectief te zijn.

Electrostimulatie lijkt in een experimentele situatie effectief, maar kan in de praktijk (nog) niet worden toegepast. Tinnitus wordt slechts onderdrukt tijdens stimulatie onder bepaalde omstandigheden. Er is bij deze methode waarschijnlijk geen tinnitusonderdrukkend effect na het beëindigen van de stimulus, zodat een apparaatje moet worden ontwikkeld dat voortdurend het binnenoor stimuleert. Er is echter een schadelijk effect op de cochlea geconstateerd bij langdurige electrostimulatie.

Chirurgische destructie van cochlea en/of nervus cochlearis is voor behandeling van tinnitus obsoleet, omdat meer dan de helft der patiënten postoperatief geen verandering of zelfs verergering van de tinnitus blijkt te krijgen. Het effect is pre-operatief niet voorspelbaar.

Psychische beïnvloeding vindt in de arts-patiënt relatie altijd plaats. In ons onderzoek is een sterke psychische afhankelijkheid van de klacht gebleken. Een geruststellend gesprek na een goed onderzoek is vaak van groot belang voor de patiënt. Bijzondere technieken als biofeedback training worden door verschillende onderzoekers toegepast. De methode is tijdrovend en grote ervaring en psychologische training worden van de therapeut vereist.

Bij 118 patiënten die tussen juni 1981 en juni 1983 de polikliniek bezochten wegens hinder van een geluid in oor of hoofd, werd de klacht uitvoerig bestudeerd. Bij 6 patiënten bleken lichaamsgeluiden de oorzaak te zijn, welke bij 5 met succes behandeld werden.

Bij de overige 112 patiënten werd tinnitus nader geanalyseerd. De samenhang met andere ziekten of bijzondere omstandigheden werd nagegaan. Bij meer dan de helft der patiënten wisselde de hinder binnen het etmaal. Een duidelijk verergerende invloed had psychische spanning bij de meerderheid der patiënten. Er werd geen verband gevonden tussen tinnitus en bepaalde ziekten buiten het oor. Bij elke patiënt werd getracht een mogelijke of waarschijnlijke oorzaak vast te stellen. Er konden drie grote groepen worden onderscheiden: presbycusis (22%), lawaaitrauma (15%) en M. Menière (10%). Mogelijke oorzaken werden gevonden bij 23% en bij 30% der patiënten kon geen mogelijke of waarschijnlijke oorzaak gevonden worden.

De waarde van een aantal diagnostische testen werd nagegaan. Bij de patiënt met tinnitus wordt KNO-spiegelonderzoek, audiometrie, luesserologie en bloeddrukmeting aanbevolen. Vestibulair onderzoek, röntgen-diagnostiek van rotsbeen en cervicale wervelkolom en bloedonderzoek behoeven in eerste instantie om verschillende redenen niet in het onderzoekschema te worden opgenomen. Audiometrische analyse van tinnitus, waarbij luidheid, frequenties, karakter, minimale luidheid die de tinnitus kan maskeren en de residual inhibition worden bepaald, is in de klinische praktijk overbodig. Voor de keuze van een behandelingsvorm zijn de uitkomsten van deze testen niet van belang. Ook voor het evalueren van een toegepaste behandeling zijn ze overbodig, daar het enige criterium bij de evaluatie het subjectieve oordeel van de patiënt zelf is. Tenslotte zijn deze testen niet van belang gebleken bij het onderscheiden van een mogelijke oorzaak van de tinnitus: de resultaten van de testen verschilden niet significant in de groepen met verschillende oorzaken: presbycusis, lawaaitrauma en M. Menière.

De farmacotherapie van tinnitus werd in hoofdstuk V beschreven. Deze vorm van behandeling heeft als methode voorkeur boven andere in hoofdstuk III beschreven methoden, doch er is nog geen geschikt medicijn gevonden.

De tinnitusonderdrukkende werking van intraveneus toegediend lidocaine is reeds sinds 1935 bekend. De korte duur van het effect en de slechte opname bij orale toediening maakt dit middel in de praktijk niet toepasbaar. Om twee redenen werd de werking van lidocaine toch verder bestudeerd. In de eerste plaats om het percentage te bepalen van de patiënten met tinnitus waarbij lidocaine een goed effect heeft. In de tweede plaats om de waarde van lidocaine als diagnostische test te bepalen. In een dubbelblinde opzet werd bij 22 patiënten het effect geëvalueerd. Hierbij bleek het een significant tinnitus onderdrukkend effect te hebben. Bij een grotere groep patiënten ($n=71$) werd in 82% een goed effect gezien. De resultaten van de lidocainetest bij 71 patiënten bleken onafhankelijk van de mogelijke oorzaken van tinnitus. De injectie bleek dus van weinig waarde als diagnostische test.

Een analoge stof van lidocaine, het tocainide, kan wel oraal gegeven worden en heeft een halfwaardetijd van 15 uur. De waarde ervan bij behandeling van tinnitus werd onderzocht. Hiertoe werd eerst in een enkelblind opgezette trial de optimale dosis tocainide per dag bepaald. Deze bleek 900 mg te zijn. Daarna werd de invloed van tocainide op tinnitus in een dubbelblinde trial getest. Tegelijk werd de invloed op tinnitus van nicotinezuuramide, dat in de praktijk veel gebruikt wordt en van carbamazepine (Tegretol®), een anticonvulsivum, dubbelblind met het effect van een

placebo vergeleken. Geen van de genoemde preparaten bleek een beter effect of tinnitus te hebben dan de placebo. Door het negatieve resultaat van tocinide, dat kennelijk niet doordringt tot de gewenste receptor, moet gezocht worden naar andere analoge stoffen van lidocaine, die hiertoe wel kunnen doordringen.

In hoofdstuk VI wordt het belang van een classificatie besproken. Bestaande classificaties zijn vaak zowel ten dienste van tinnitusresearch als ten dienste van de klinische praktijk ontworpen. Door de onbekendheid van de pathogenese worden dan zoveel verschillende aspecten gerubriceerd dat zo een classificatie voor de praktijk onbruikbaar is. Een zuiver op de klinische praktijk gerichte indeling van hinderlijke geluiden in hoofd en oor wordt gepresenteerd.

Literatuur

1. Kemp, D. Evidence of mechanical non-linearity and frequency selective wave amplification in the cochlea. Arch Otolaryngol 1979; 224: 37-45.
2. Tonndorf, J. Stereociliary dysfunction, a cause of sensory hearing loss, recruitment, poor speech discrimination and tinnitus. Acta Otolaryngol (Stockh.) 1981; 91: 469-79.

APPENDIX

Bij de statistische analyses is gebruik gemaakt van de volgende toetsen:

De rangcorrelatietoets van Spearman

Om te onderzoeken of twee variabelen gecorreleerd zijn, is gebruik gemaakt van de rangcorrelatiecoëfficiënt van Spearman. Deze correlatiecoëfficiënt wordt gebruikt als de gewone (Pearson) correlatie coëfficiënt niet in aanmerking komt, bijvoorbeeld in het geval dat de variabelen niet normaal verdeeld zijn.

De toets van Wilcoxon

Met deze toets wordt het niveau van een variabele in twee groepen vergeleken. De toets is een alternatief voor Student's-t-test, als de verdeling in beide groepen niet bij benadering normaal zijn en een gelijke spreiding hebben.

De toets van Kruskal-Wallis

Voor deze toets geldt hetzelfde als de test van Wilcoxon, maar dan in het geval dat er een variabele in meerdere groepen vergeleken wordt.

SUMMARY

In the study reported in this thesis a distinction was made between the entities tinnitus and somatosounds, because of the divergent nature of the underlying pathology. Since the pathogenesis of tinnitus is not known and an adequate form of therapy is not available, the treatment of tinnitus presents a much greater problem than that of somatosounds. In Chapter II the little that is known about tinnitus is described and views concerning the pathogenesis are discussed. Fundamental research on this affection is impeded by the impossibility of obtaining reliable data from experimental studies in animals. In addition, there is usually no indicative relationship between tinnitus and such abnormalities of the ear such as are seen in Menière's disease or otosclerosis, the only exceptions being Tonndorf's theory of stereocilia disfunction and possibly also Kemp's acoustic emissions.

At present, an increasing separation can be seen between fundamental research on the pathogenesis of tinnitus and clinical attempts to find methods for symptomatic treatment. On the one hand, the phenomena recognized in clinical research, such as residual inhibition and the suppressive effects of electrostimulation and intravenously administered lidocaine cannot be fitted into the current models of the pathogenesis of tinnitus, and on the other hand, the theories put forward so far do not provide leads for treatment.

Consequently, the treatment of disturbing sounds in the ears or head is still predominantly symptomatic, as described in Chapter III. The small group of cases due to somatosounds can often be treated causally by elimination of the source. The most important methods for the treatment of tinnitus to be found in the literature include pharmacotherapy, masking, electrostimulation, surgical destruction, and psychic suggestion. None of these methods give good results in the majority of the patients.

With respect to pharmacotherapy, only intravenously administered lidocaine has proved to be effective in tinnitus, but the effect is shortlasting. The reported results of treatment with anticonvulsive and vasodilatory drugs and lidocaine analogues are not consistent.

The masking of tinnitus as symptomatic treatment aimed at covering the tinnitus with an external sound is a controversial subject. According to the literature, a masking device is often not used over longer periods (more than

a year). A hearing aid which amplifies nearby noises and thus masks the tinnitus seems to be the most effective.

Electrostimulation seems to be effective in an experimental situation but cannot be applied yet in practice. Tinnitus is only suppressed during stimulation under certain conditions. Since the suppressive effect apparently ends with the cessation of the stimulus, a device must be developed to provide continuous stimulation of the inner ear. An injurious effect on the cochlea of prolonged electrostimulation has been observed.

Surgical obliteration of the cochlea and/or cochlear nerve for the treatment of tinnitus is obsolete, because more than half of the patients showed no relief post-operatively or even had worsening of the tinnitus. The effect is not predictable pre-operatively.

An influence exerted by psychic factors always occurs within the physician-patient relationship. In the present study we found a strong psychic dependence of the complaints. A reassuring conversation after a good examination is often of great importance for the patient. Special techniques such as biofeedback training have been applied by some authors. This method is time-consuming and demands both psychological training and extensive experience.

The set up of the present study is described in Chapter IV. The complaint was investigated in detail in 118 out-patients seen between June 1981 and June 1983 because of a noise in the ears or head. In six of these patients the cause proved to be somatosounds, which were treated successfully in five of them. In the other 112 patients the tinnitus was analysed further. Association with other diseases or unusual circumstances was investigated. In more than half of the patients the degree of disturbance varied within 24-hour periods. In more than half of the patients psychic tension had a distinctly negative influence. No relationship was found between tinnitus and certain diseases outside the ears. A possible or probable cause was established in all cases, and three large groups could be distinguished: presbycusis (22%), noise trauma (15%), and Menière's disease (10%). Miscellaneous possible causes were found in 23% and no possible or probable cause was apparent in 30% of the patients.

The value of a number of diagnostic tests was assessed. In patients with tinnitus, an otorhinolaryngological examination is recommendable. Vestibular investigation, radiology of the petrous bone and the cervical vertebral column, and blood analysis are not to be included in the first instance, for various reasons. Audiometric analysis of the tinnitus to determine loudness, frequencies, character, minimal loudness required to mask the tinnitus, and the residual inhibition is superfluous in clinical practice, because the results are not important for the choice of a form of

treatment. This also holds for the evaluation of the treatment applied, because the only criterion for this evaluation is the patient's subjective opinion. Furthermore, these tests proved to be irrelevant for the recognition of a possible cause of the tinnitus, since the results did not differ significantly between the three groups (presbycusis, noise trauma, and Menière's disease).

Chapter V deals with the pharmacotherapy of tinnitus. In principle, this method deserves preference over those described in Chapter III, but no appropriate drug has been found. The suppressive effect of intravenously administered lidocaine has been known since 1935. The short duration of the effect and the poor absorption of the drug after oral administration limit the usefulness of this method. Nevertheless, the effect of lidocaine was studied for two reasons: to determine the percentage of patients in whom lidocaine has a good effect and to assess the value of the drug in diagnostic testing. A double blind study in 22 patients showed that lidocaine had a significant suppressive effect on tinnitus and in a larger group of patients ($n=71$) a good effect was seen in 82%. In 71 patients the results of the lidocaine test were independent of the possible cause of the tinnitus. Thus, the injection of lidocaine seems to have little value as a diagnostic test.

A structural analogue of lidocaine, tocainide, is suitable for oral administration and has a half-time value of 15 hours. Its value for the treatment of tinnitus was assessed. First, the optimal daily dose was determined in single-blind trial, and was found to be 900 mg. After that, the influence of tocainide on tinnitus was assessed in a double blind trial, and at the same time the effects of nicotinamide, which is frequently applied in medical practice, and of carbamazepine (Tegretol®), an anticonvulsive drug, were compared with the effect of a placebo, also in a double blind trial. None of these compounds had a better effect than the placebo on tinnitus. Since tocainide apparently does not penetrate to the target receptor, other analogues of lidocaine that might reach it should be sought.

In Chapter VI the importance of a classification system is discussed. Many of the available systems were designed to serve both research and clinical purposes. Because the pathogenesis of tinnitus is unknown, so many aspects have been included that these classifications are virtually inapplicable in practice. A new classification of disturbing noises in the head and ears, intended solely for clinical practice, is presented.

CURRICULUM VITAE

J.H. Hulshof werd geboren op 16 maart 1951 te Johannesburg, Zuid Afrika. In 1963 werd de middelbare schoolopleiding begonnen en in 1969 werd het HBS-B diploma behaald. Van 1969 tot 1977 studeerde hij Geneeskunde aan de Rijksuniversiteit te Utrecht. Van 1977 tot 1981 werd hij opgeleid tot keel-, neus- en oorarts in de afdeling KNO van het Academisch Ziekenhuis te Leiden (opleider Prof. Dr. P.H. Schmidt), waar hij sindsdien staflid is.

STELLINGEN

1. De hinder die een patiënt van zijn tinnitus ervaart, wordt meer bepaald door het niet te beïnvloeden karakter, dan door de luidheid ervan.
2. Destructieve operaties van labyrint, cochlea en achtste hersenzenuw ter behandeling van tinnitus zijn onjuist.
3. Voor evaluatie van een therapie voor tinnitus kan slechts het oordeel van de patiënt zelf over een periode van minstens enkele weken worden gebruikt.
4. Het verschil in effect op tinnitus van lidocaine en tocainide wordt veroorzaakt door een verschil in farmacokinetiek van deze stoffen.
5. Het feit dat bij de meeste patiënten met tinnitus een luidheid van minder dan 10 dB wordt gemeten, is niet het gevolg van een systematische meetfout door regressie in het testoor.
6. Herhaald vestibulair calorisch onderzoek bij patiënten met de ziekte van Menière geeft informatie over het stadium waarin de ziekte zich bevindt.
7. Het juveniel angiofibroom komt niet uitsluitend bij jongens voor.
Osborn DA en Sokolovski A. Arch Otolaryngol 82: 629-32 (1965)
8. Voor iedere behandeling geldt, dat de discussie over complicaties ten minste even belangrijk is, als die over successen.
9. Bij otitis media met effusie kan men beter met dan zonder middenoor-beluchtingsbuisjes in chloorwater zwemmen.
10. Een partiële laryngectomie is gecontraïndiceerd in tevoren bestraald gebied.

11. Het hanteren van het "Uncle-principle" – het principe waarbij de behandelend geneesheer zich bij zijn advies aan een patiënt afvraagt, of hij dit advies ook aan een eigen familielid onder dezelfde omstandigheden zou geven – is verwerpelijk.
12. Een operatie waarbij een ulcererend proces van hypopharynx of larynx wordt verwijderd, moet beschouwd worden als gecontamineerd met pathogene microorganismen.
13. Bij carcinomen van sinus maxillaris en ethmoidalis komt een exenteratio orbitae pas in aanmerking, als het orbita periost door tumor blijkt te zijn aangetast.

Stellingen behorend bij het proefschrift "Klinische bevindingen bij patiënten met oorsuizen" van J.H. Hulshof.

Leiden, 18 april 1985