1

LES ACOUPHÈNES CHRONIQUES MODIFIENT-ILS LA FONCTION DE RÉPONSE ÉMOTIONNELLE DE L'AMYGDALE ? UNE ÉTUDE IRMF ÉVOQUÉE PAR LE SON

Jeff E. Davies1, 2, 3 Phillip E. Gander 2,3and Deborah A. Hall2,3*,

1 Division of Audiology, Faculty of Health and Life Sciences, School of Allied Health Sciences, De Montfort University, Leicester, UK, 2 National Institute for Health Research, Nottingham Hearing Biomedical Research Unit, Nottingham, UK, 3 Otology and Hearing Group, Division of Clinical Neuroscience, School of Medicine, University of Nottingham, Nottingham, UKPhillip E. Gander 2,3and Deborah A. Hall2,3

RÉSUMÉ

Les acouphènes sont souvent associés à des pensées et des émotions négatives fortes qui peuvent contribuer à une situation angoissante et chronique à long terme.

L'amygdale, la partie du cerveau qui "ressent et réagit", peut jouer un rôle clé dans ce processus. Bien qu'elle soit impliquée dans plusieurs modèles théoriques d'acouphènes, la quantification d'activité dans l'amygdale humaine n'a été rendue possible que plus récemment grâce à des méthodes de neuroimagerie telles que l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf)

Cette étude a donc examiné le rôle de l'amygdale dans le traitement des sons émotionnels chez les personnes souffrant d'acouphènes en utilisant une nouvelle séquence d'imagerie à double écho pour une détectabilité optimale de l'activité sous-corticale.

Nos hypothèses étaient les suivantes :

(1) les clips sonores émotionnellement évocateurs classés comme agréables ou désagréables **provoqueraient une activation amygdalienne** plus forte que les clips sonores classés comme neutres,

(2) les personnes souffrant d'acouphènes ont une **activation amygdalienne plus importante en réponse aux sons émotionnellement évocateurs** (par rapport aux sons neutres) par rapport aux témoins.

LES MÉTHODES :

Douze participants, tous atteints d'acouphènes chroniques et constants, y ont participé. Nous avons également recruté onze contrôles adaptés à l'âge et à l'audition.

Les participants ont écouté une série de clips sonores émotionnellement évocateurs ; classés comme agréables, désagréables ou neutres. Une analyse des régions d'intérêt a été choisie pour tester nos hypothèses a priori.

RÉSULTATS :

Les deux groupes ont montré une réponse globale robuste et similaire aux sons par rapport au silence dans les voies auditives ascendantes suivantes : le collicule inférieur, le corps géniculé médian et le cortex auditif primaire.

À l'appui de notre première hypothèse, la réponse de l'amygdale aux extraits sonores agréables et désagréables était ***significativement supérieure aux sons neutres.***

Contrairement à notre deuxième hypothèse, nous avons constaté que la réponse globale de l'amygdale aux sons agréables et désagréables (par rapport aux sons neutres) ***était en fait plus faible dans le groupe des acouphènes que chez les témoins.***

CONCLUSIONS : L'activation "sourde" de l'amygdale observée dans le groupe acouphènes pourrait refleter une modification interne de la réponse émotionnelle peut-être à la suite d'une accoutumance réussie à un son émotionnellement négatif.

Cette interprétation permettrait de **prédire une réponse émotionnelle amygdalienne accrue chez les personnes souffrant d'acouphènes plus gênants sur le plan clinique.**

INTRODUCTION

Les acouphènes décrivent la perception fantôme du son, en l'absence d'une source sonore extérieure. La plupart des personnes qui souffrent d'acouphènes s'habitueront de telle sorte que cela n'aura pas d'impact sur leur qualité de vie ou leur état émotionnel (Davis et El Rafaie, 2000).

Cependant, pour certains, l'expérience des acouphènes peut être pénible, affectant le sommeil, la concentration et l'humeur (Folmer et al., 1999 ; Cronlein et al., 2016 ; Tegg-Quinn et al., 2016).

Il est intéressant de noter que le niveau de détresse attribué aux acouphènes n'est pas prédit par sa composition psychoacoustique, par exemple l'intensité sonore perçue (Jakes et al., 1985 ; Leaver et al., 2012). Au contraire, l'évaluation émotionnelle des stimuli semble fortement liée au système limbique.

Le système limbique est un moyen commode de décrire un certain nombre de structures cérébrales fonctionnellement et anatomiquement connectées qui régulent la fonction autonome et endocrinienne, en particulier en réponse à des stimuli émotionnels (Le Doux, 2000).

Il n'y a pas d'accord universel sur la liste totale des structures qui composent le système limbique, mais elle comprend le gyrus cingulaire, le gyrus parahippocampique, la formation de l'hippocampe, l'amygdale, la région septale et l'hypothalamus (Rajmohan et Mohandas, 2007).

Le système limbique forme le "cerveau des sensations et des réactions", mais de nombreuses zones cérébrales du système limbique sont également impliquées dans la mémoire, en particulier **la mémoire émotionnelle** (Rajmohan et Mohandas, 2007).

L'amygdale peut être particulièrement significative dans son rôle de médiation des réponses émotionnelles aux stimuli sensoriels.

Pour déchiffrer spécifiquement comment l'information est relayée entre le cortex auditif et l'amygdale, Kumar et al. (2012) ont utilisé une série de clips sonores aversifs dans un groupe de 16 jeunes adultes (âgés de 22 à 35 ans) ayant une audition normale.

Leur analyse s'est concentrée sur les interactions entre le cortex auditif et l'amygdale (connectivité affective) en utilisant une technique connue sous le nom de modélisation causale dynamique.

Selon les modèles testés, ils ont conclu ce qui suit : *les stimuli sonores désagréables sont d'abord traités et décodés dans le cortex auditif avant que l'amygdale ne puisse leur attribuer une réponse émotionnelle.*

Les connexions en aval du cortex auditif vers l'amygdale sont modulées par les caractéristiques acoustiques. L'amygdale module ensuite le cortex auditif en fonction du caractère désagréable des sons.

Irwin et ses collaborateurs (2011) ont comparé les réponses à des extraits sonores de paysages sonores du monde réel jugés agréables, neutres ou désagréables pour examiner le rôle des réseaux auditifs et cérébraux limbiques chez des adultes entendants normaux (âgés de 21 à 55 ans).

Irwin et ses collaborateurs (2011) ont constaté que les paysages sonores très agréables ou très désagréables par rapport aux paysages sonores neutres évoquaient une plus grande activation d'un certain nombre de régions auditives du cerveau, notamment le cortex auditif et l'insula postérieure, et de régions non auditives du cerveau telles que l'amygdale. Les sons émotionnellement évocateurs, qu'ils soient agréables ou désagréables, ont suscité une réaction importante. Irwin a décrit cela comme une "fonction en forme de U".

Une comparaison directe entre les hémisphères de l'activation de la réponse de l'amygdale n'a révélé aucune difference.

L'amygdale a été proposée dans des modèles d'acouphènes pour expliquer la détresse émotionnelle qui peut se produire chez certains individus en réponse à des sons "fantômes".

Le modèle neurophysiologique des acouphènes de Jastreboff (1990) comprend l'amygdale comme un élément clé. Au centre de ce modèle se trouve le concept selon lequel les sons qui évoquent de fortes réactions émotionnelles activent les systèmes limbiques et autonomes.

Les sons peuvent être des sons physiques réels ou des sons fantômes tels que les acouphènes. En général, l'exposition répétée au même son entraîne une accoutumance, c'est-à-dire que la personne devient moins consciente de ce son.

Cependant, lorsqu'il y a une réaction émotionnelle au son, toute exposition ultérieure au même stimulus sonore maintient une conscience du son, sans accoutumance.

Pour De Ridder et al. (2011, 2014), un facteur clé des acouphènes chroniques concerne *le rôle des souvenirs émotionnels.*

De tels mécanismes de mémoire jouent un rôle dans les acouphènes persistants car ils entraînent *un état d'hypervigilance prolongé qui favorise un état de conscience durable des acouphènes.*

L'amygdale est mise en évidence comme une structure d'importance fonctionnelle majeure parce qu'elle ne fait pas seulement partie du "réseau de détresse" mais qu'elle chevauche également des zones du cerveau impliquées dans le contrôle central du système autonome, conformément au modèle neurophysiologique de Jastreboff.

Malgré son rôle prévu dans les acouphènes, l'implication de l'amygdale n'a été directement mesurée que plus récemment (par exemple, Shulman et al. 1995 ; Roy et al. 2009 ; Crippa et al. 2010 ; Irwin et al. 2011 ; Kumar et al. 2012).

Et même ainsi, il a été considéré comme une structure fonctionnelle unique, plutôt que ses sous-structures anatomiques connues.

En général, ces études de recherche sont conformes à l'idée que l'amygdale fonctionne avec les régions auditives du cerveau dans la perception des sons émotionnellement évocateurs (à la fois les sons réels et les sons fantômes).

Les informations émotionnelles (auditives et visuelles) peuvent être décrites par deux facteurs principaux (Bradley et Lang, 2000 ; Hall et al., 2013). Le facteur principal se rapporte à l'évaluation du plaisir (valence) et le second facteur se rapporte à l'évaluation de la vivacité (excitation).

Alors que la recherche en imagerie cérébrale tend à se concentrer sur le codage du plaisir, par exemple en mesurant la réponse differente à des stimuli qui ont été précédemment jugés désagréables, neutres ou agréables, Irwin et al. (2011) ont rapporté que la vibration avait peu d'effet sur la réponse globale du cerveau.

La majorité des études examinant la réponse à la dimension émotionnelle du traitement des stimuli ont porté sur de jeunes participants en bonne santé (Bradley et Lang, 2000 ; Costa et al., 2010 ; Irwin et al., 2011 ; Kumar et al., 2012).

Mais il existe un petit nombre d'études IRMf pertinentes qui ont recruté des personnes souffrant d'acouphènes.

Golm et al. (2013) ont utilisé une tâche de lecture de phrases non auditive pour stimuler le traitement émotionnel cognitif chez des personnes souffrant d'acouphènes à des degrés divers.

La tâche comprenait trois types de phrases, neutres (par exemple, je regarde régulièrement ma montre), négatives (par

exemple, je m'apitoie souvent sur mon sort) et liées aux acouphènes (par exemple, je ne me débarrasserai jamais du bruit).

Par rapport aux témoins en bonne santé et dont l'audition était adaptée, les patients souffrant d'acouphènes ont montré des activations plus fortes lors de la lecture de phrases liées à l'acouphène par rapport aux phrases neutres dans de nombreuses parties du système limbique : cortex cingulaire antérieur, cortex cingulaire moyen, cortex cingulaire postérieur, cortex rétrosplénien, et insula ainsi que les zones frontales.

Le groupe des acouphènes a également été divisé en fonction des niveaux de détresse perçus. Les personnes ayant obtenu un score global de 31 ou plus au questionnaire sur les acouphènes (Hallam, 1996) ont été classées dans le groupe de détresse élevée.

Des comparaisons directes de groupes (détresse élevée contre détresse faible) ont révélé une activité plus forte dans le gyrus frontal moyen gauche dans le groupe souffrant d'acouphènes élevés, une région du cerveau que Jastreboff (1990) avait précédemment impliquée dans l'intégration des caractéristiques sensorielles et émotionnelles des acouphènes.

Bien que cette étude ait montré une certaine activité limbique, l'implication de l'amygdale specific n'a pas été trouvée.

Carpenter-Thompson et al. (2014) ont utilisé des sons émotionnellement évocateurs choisis dans la base de données internationale Affective Digital Sounds (Bradley et Lang, 2007) pour évaluer directement le effets des acouphènes sur le traitement émotionnel.

Les auteurs ont été motivés par l'hypothèse que les altérations du système limbique dues à la présence de sons internes aversifs chroniques (c'est-à-dire les acouphènes) se manifestent également lors du traitement des sons externes à

connotation affective. Ils s'attendaient à observer une réponse élevée dans les régions de l'amygdale, du parahippocampe et de l'insula du groupe des acouphènes en réponse aux sons émotionnellement évocateurs, par rapport aux groupes de contrôle.

Ils ont également émis l'hypothèse que le groupe acouphène présenterait une réponse plus importante dans les régions auditives que les deux autres groupes. Pour examiner ces questions, leur ensemble de stimulus comprenait 30 sons agréables, 30 sons désagréables et 30 sons neutres.

Dans un effort pour contrôler la perte auditive, trois groupes de participants ont été inclus : "perte auditive avec acouphènes" (n = 13), "perte auditive sans acouphènes" (n = 12) et "audition normale sans acouphènes" (n = 12).

Tous les groupes ont été appariés par sexe et par âge (moyenne et écart-type).

Contrairement à l'hypothèse de l'auteur, le groupe "acouphènes" n'a pas montré une réponse amygdalienne élevée, que ce soit dans les contrastes agréable > neutre ou désagréable > neutre.

Les comparaisons directes entre groupes n'ont pas permis de mettre en évidence de façon statistiquement significative de differences de la réponse amygdalienne, mais les auteurs ont mis en évidence une tendance entre les groupes telle que "audition normale sans acouphènes" > "perte auditive sans acouphènes" > "perte auditive avec acouphènes" pour les deux contrastes statistiques décrits ci-dessus.

Et ceux-ci n'ont atteint le niveau statistique significatif qu'à un seuil non corrigé de $p < 0{,}001$ dans le groupe "audition normale" pour les sons émotionnellement évocateurs.

Les auteurs ont avancé deux raisons à cela :

(1) les personnes souffrant d'acouphènes pourraient réorienter leur voie de signalisation émotionnelle pour éviter l'amygdale et ses connexions avec le cortex auditif,

(2) parce que leurs participants avaient des acouphènes légèrement gênants, et pourraient donc s'être habitués à l'acouphène.

Cependant, nous proposons une troisième explication : il est bien connu que la détection du signal de l'amygdale est difficile en IRMf en raison de sa localisation, ce qui entraîne une perte du signal RM (Chen et al., 2003 ; Irwin et al., 2012).

Il est donc concevable que la sensibilité à la détection des réponses pertinentes pour le codage des émotions ait été limitée par le choix des paramètres de l'IRMf, qui n'étaient pas adaptés de manière optimale à la détection du contraste dépendant du taux d'oxygène dans le sang (BOLD) dans la zone péri-amygdalaire du cerveau.

La présente étude fait progresser notre compréhension de l'impact des acouphènes chroniques sur le traitement des émotions en cherchant à réaliser un confirmation indépendant de la précédente recherche examinée ici.

Pour être complet, nous décrivons le schéma de l'activité liée au son dans le système auditif ascendant, mais l'accent de cet article est mis sur deux hypothèses directionnelles de specifiques :

1) *Les clips sonores classés comme agréables et/ou désagréables provoquent une activité amygdalienne plus importante que les clips sonores neutres.*

2) *Par rapport à l'âge et aux témoins auditifs, les personnes souffrant d'acouphènes ont une plus grande activité amygdalienne en réponse aux sons agréables et désagréables, par rapport aux sons neutres.*

Notre plan d'étude a cherché à surmonter plusieurs limitations de certaines des études précédentes. Tout d'abord, nous avons pris grand soin d'apparier les groupes en fonction de l'âge et de la perte auditive en tenant compte de ces facteurs de confusion d’effets connus (Adjamian et al., 2009).

Deuxièmement, nous avons appliqué une nouvelle séquence d'imagerie planaire à double écho (EPI) pour améliorer la sensibilité aux sons BOLD. Cette séquence permet d'acquérir deux images EPI par impulsion et une somme de ces deux ensembles de données a été créée pour l'analyse des images (Marciani et al., 2006).

Une question de recherche exploratoire visait à savoir si les réponses differentes pouvaient être détectées dans les trois subdivisions de l'amygdale. Cette question était intéressante car, alors que des études antérieures (Golm et al., 2013 ; Carpenter-Thompson et al., 2014) considèrent l'amygdale comme un corps homogène unique, cette structure peut être anatomiquement délimitée en trois grandes subdivisions (Amunts et al., 2005) : les noyaux latérobasaux (LB), les sous-noyaux superficial (SF) et les sous-noyaux centromédiaux (CM).

LES MATÉRIAUX ET LES MÉTHODES

Participants

Douze participants (âge moyen de 65,8 ans) souffrant d'acouphènes subjectifs chroniques et 11 témoins appariés en fonction de l'âge et de l'ouïe (âge moyen de 68,5 ans) ont été recrutés par les services d'audiologie de Nottingham ou le service d'oto-rhino-laryngologie (ORL) du Queen's Medical Centre de Nottingham.

Tous les participants étaient âgés de 49 à 75 ans et n'avaient pas d'antécédents de troubles neurologiques.

Voir le ***tableau 1.*** pour les données démographiques des participants et les caractéristiques des acouphènes.

Cette étude a été approuvée par le Comité national d'éthique de la recherche (REC : 09/H0407/8). Tous les participants ont donné leur consentement éclairé par écrit avant de participer à l'étude. Les participants mentionnés dans cette

étude sont également décrits dans un article précédent (Davies et al., 2014).

Profil clinique

Tous les participants ont subi une audiométrie à fréquence étendue (125-14 kHz) avant le balayage. Aucun participant n'a présenté de perte auditive unilatérale ou asymétrique (comme indiqué par un seuil de conduction aérienne entre les oreilles difference de 15 dB à deux fréquences consécutives ou plus).

L'état auditif moyen des deux groupes pourrait être décrit comme une surdité de perception bilatérale, légère à modérément sévère, typique de la presbyacousie (voir figure 1).

Tous les participants n'étaient pas considérés comme atteints d'hyperacousie, comme l'indique un score de <29 sur le questionnaire sur l'hyperacousie (Khalfa et al., 2002).

Les scores du questionnaire sont indiqués dans le ***tableau 1.*** Tous les participants ont rempli le questionnaire sur l'hyperacousie (HQ : Khalfa et al., 2002), l'inventaire de l'anxiété de Beck (BAI : Beck et al., 1988) et l'inventaire de la dépression de Beck - écran rapide (BDI-FS : Beck et al., 2000). Les groupes étaient comparables en termes de co-morbidités cliniques profile.

Aucun participant n'a obtenu un score supérieur à la coupure de 28 points-off pour l'hyperacousie (Khalfa et al., 2002). Tous les participants présentaient un faible niveau d'anxiété, comme le montrent les scores <21 sur l'échelle BAI. Et tous les participants sauf un de chaque groupe avaient une dépression minimale, comme le prouvent les scores ≤ 3 sur l'échelle BDI-FS.

Les participants souffrant d'acouphènes ont également rempli le Questionnaire sur les handicaps liés aux acouphènes (THQ : Kuk et al., 1990) et le Questionnaire sur l'histoire des cas d'acouphènes (TCHQ : Langguth et al., 2007). Le groupe des acouphènes a obtenu un score THQ global moyen de 43,7 sur 100 et a évalué subjectivement la gêne occasionnée par les acouphènes à 32,8 sur 100.

Stimulants sonores et tâches

La présente étude a utilisé 84 clips sonores issus d'une étude IRMf publiée précédemment (Irwin et al., 2011). Ce sous-ensemble de clips sonores a été choisi pour varier entre les sources sonores naturelles et mécaniques du monde réel et a été précédemment classé comme étant agréable, par exemple le chant des oiseaux, désagréable, par exemple un accident de voiture, ou neutre, par exemple des bruits de pas.

La stratégie utilisée pour évaluer les clips sonores (voir Hall et al., 2013) était la suivante : 5 les évaluateurs (âgés de 21 à 40 ans) ont évalué un total de 219 clips sonores en utilisant une échelle visuelle analogique à 9 points avec des points d'ancrage à chaque extrémité, par exemple, 1 = désagréable/insatisfait, 5 = neutre et 9 = agréable/satisfait.

Les scores pour chaque clip sonore étaient comparables entre les 5 évaluateurs d. Dans la présente étude, ces clips sonores ont été réduits à 84 clips sonores (28 agréables, 28 neutres et 28 désagréables) en omettant les sons qui ont été classés soit entre les points d'ancrage (agréable et désagréable), soit pas au centre (neutre) de l'échelle de 9 points. Bien que les participants à notre étude n'aient pas évalué les clips sonores, nombre de leurs commentaires subjectifs concernant leur caractère agréable correspondaient aux évaluations formelles.

En outre, nous ne nous attendions pas à ce que les personnes souffrant d'acouphènes évaluent les sons de façon différente par rapport à ceux des personnes sans acouphènes, par exemple voir Carpenter-Thompson et al. (2014). L'intensité de

tous les clips sonores a été comparée à 71 dB A en prenant une moyenne de niveau moyen quadratique sur la durée de 7,8 s du clip. Dans un effort pour préserver la validité écologique de l'expérience de l'auditeur, le contenu en fréquence n'a pas été modifié pour compenser les niveaux d'audition des participants.

La ***figure 2*** montre un exemple de la conception de la séquence de clips sonores que les participants ont dû écouter pendant qu'ils étaient dans le scanner IRM. Chaque clip sonore avait un début de 50 ms et une rampe offset. Les clips sonores étaient présentés aux participants dans un ordre pseudo-aléatoire, de sorte que les trois catégories de son (neutre, agréable et désagréable) et la période de silence se produisaient dans un seul bloc qui était répété 16 fois.

Dans chaque bloc, deux segments de clips sonores de la même catégorie (ou silence) étaient joués successivement (bref intervalle inter-stimulus de 450 ms) et aucun son répété n'était autorisé dans les deux segments.

Chaque participant a donc écouté chaque catégorie de son (et les périodes de silence) un total de 32 fois. La séquence de sons a été contrainte pour éviter deux blocs séquentiels de la même catégorie sonore.

Trois ordres uniques de sons different ont été créés (c'est-à-dire non similaires à l'intérieur ou entre les blocs) et randomisés entre les sujets.

TABLE 1 | Group demographics, questionnaire scores and tinnitus characteristics.

	No tinnitus group					Tinnitus group					Tinnitus characteristics			
	Sex	Age	HQ	BAI	BDI-FS	Sex	Age	HQ	BAI	BDI-FS	Laterality	Duration (yrs)	THQ	TCHQ % annoy
	F	68	6	2	0	M	72	24	10	4	L	15	25.1	28
	F	71	9	8	3	M	64	14	2	2	L&R	2	35.5	10
	M	58	13	2	0	M	72	14	2	2	L&R	2	60.4	70
	M	68	19	0	3	F	67	8	6	0	L&R	4	61.3	50
	M	75	8	3	0	F	73	11	4	2	IN HEAD	70	21.1	5
	M	68	9	0	0	F	57	18	11	0	IN HEAD	2	63.3	50
	M	60	2	0	0	M	71	22	3	0	IN HEAD	6	68.4	30
	F	75	18	13	4	M	71	11	5	0	L&R	10	32.2	20
	M	66	8	0	0	M	64	11	0	0	L&R	20	30	20
	M	74	2	0	1	F	72	17	3	0	R	13	50.6	35
	M	70	11	14	0	M	49	10	4	2	L&R	2	57.5	50
	~	~	~	~	~	F	58	15	1	1	L&R	40	18.7	25
MEAN	8M/3F	68.5	9.6	3.8	1	7M/5F	65.8	14.6	4.3	1.1	~	15.5	43.7	32.8
SD	~	~	5.54	5.34	1.55	~	~	4.9	3.36	1.31	~	20.4	18.32	

M, male; F, female; L, left; R, right; HEAD, central tinnitus; HQ, hyperacusis questionnaire; BAI, beck anxiety inventory; BDI-FS, beck depression inventory—fast screen; THQ, tinnitus handicap questionnaire; TCHQ, tinnitus case history questionnaire.

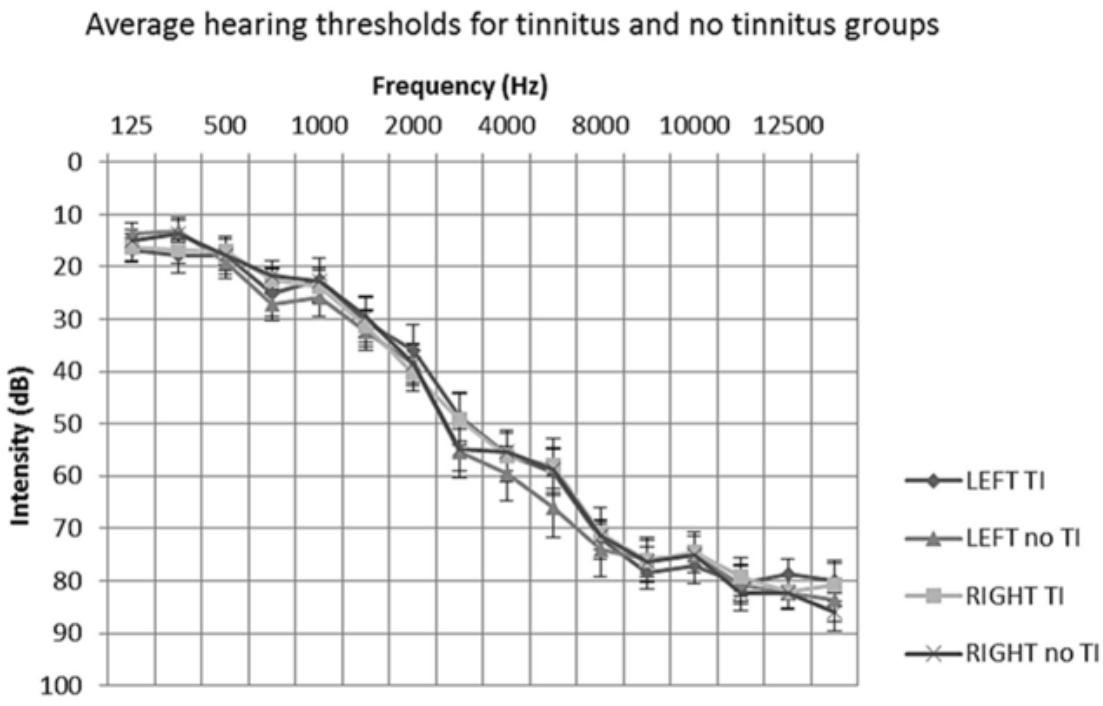

FIGURE 1 | Mean average audiometric thresholds for tinnitus and no tinnitus groups. *Post hoc t*-tests of average hearing thresholds found no significant differences between or within participant groups ($P > 0.05$). Error bars represent one standard error of the mean. TI, tinnitus.

ACQUISITION DE L'IRMF

Les données ont été obtenues en utilisant un scanner MR Philips Achieva 3.0 Tesla (Philips Medical Systems, Pays-Bas) et une bobine de tête de réception SENSE à 8 canaux. Pour améliorer la sensibilité BOLD dans la région péri-amygdalienne, les données EPI sur le cerveau entier ont été acquises en recueillant deux séries chronologiques de RM à des temps d'écho de 20 et 45 ms après chaque impulsion de radiofréquence (RF) (voir Marciani et al., 2006).

Les autres paramètres du PEV étaient : TR = 8250 ms, temps d'acquisition = 2 420 ms, 36 coupes, écart de tranche de 0 mm, FOV = 240 × 240 mm le long de la ligne ACPC, taille du voxel = 3 × 3 × 3 mm, matrice d'acquisition = 80 × 77, 120 volumes, facteur SENSE = 2,3, ordre décroissant des coupes).

L'angle d'acquisition de la tranche a été incliné selon l'axe du plan supratemporel pour capturer le plus possible de cerveau, avec le même pas d'inclinaison négatif dans le plan sagittal pour chaque sujet.

Une séquence d'échantillonnage clairsemée a été adoptée, ce qui a donné de longues périodes sans bruit de scanner (5830 ms) entre les acquisitions (Hall et al., 1999). Les clips sonores ont été présentés comme le montre la **figure 3**. Nos travaux méthodologiques précédents confirment notre conviction que le faible chevauchement entre l'acquisition du son et celle du balayage n'affecte pas la réponse en gras dans la mesure où il affecte les contrastes statistiques d'intérêt. Une image anatomique MPRAGE de 5 min a également été acquise pour chaque participant (160 tranches, FOV = 256, taille du voxel 1 × 1 × 1 mm).

Les participants ont été invités à rester immobiles, les yeux fermés, et à écouter les sons. La durée du balayage a été d'environ 16 minutes. Les stimuli sonores étaient délivrés par des protecteurs d'oreilles circum-auriculaires personnalisés qui pouvaient fournir une atténuation allant jusqu'à 40 dB. Les protecteurs auditifs ont également utilisé une

suppression active du bruit, permettant de réduire le bruit du scanner jusqu'à 35 dB supplémentaires (Hall et al., 2009).

Les procédures de réduction du bruit ont été considérées comme essentielles pour la perception des sons, mais aussi pour rendre l'environnement du scanner plus adapté aux personnes souffrant d'acouphènes, dont le son pourrait autrement être masqué par le bruit du scanner ou même exacerbé.

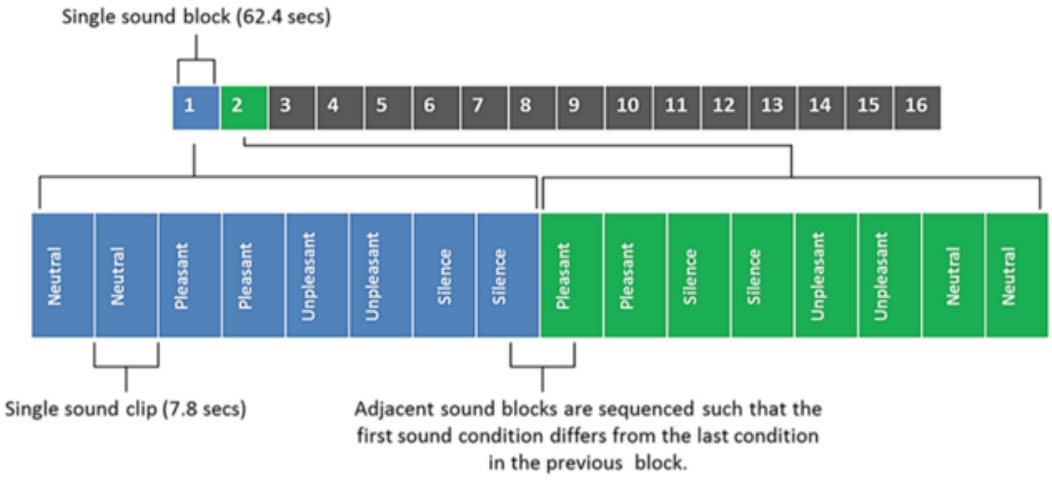

FIGURE 2 | Sound clip sequence, with blocks 1 and 2 being broken down into their component parts for illustrative purposes. Each sound block contains 4 different sound conditions/8 sound clips (each sound clip is repeated in quick succession; with a brief inter-stimulus gap of 450 ms). Total duration of all 16 sounds blocks was 16 min 38 s.

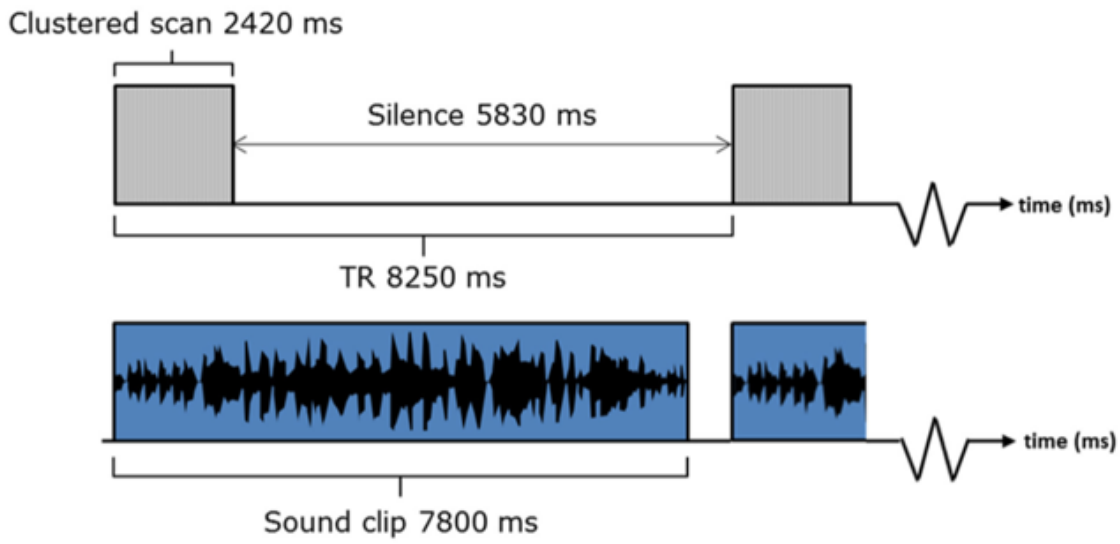

FIGURE 3 | fMRI listening task paradigm.

Prétraitement et analyse

Tout d'abord, les deux séries chronologiques (c'est-à-dire aux temps d'écho de 20 et 45 ms) ont été combinées en utilisant une somme pondérée ; avec une pondération égale 50/50 en utilisant un script MATLAB personnalisé.

La série temporelle fonctionnelle unique a ensuite été traitée à l'aide du logiciel de cartographie paramétrique statistique SPM8 (http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/ software/spm8/).

Les images ont été réalignées, co-enregistrées avec le scan anatomique haute résolution du participant, normalisées selon le modèle de l'Institut neurologique de Montréal (MNI152) et lissées dans l'espace (4 mm de large à la moitié du maximum).

Un noyau de lissage de 4 mm a été choisi en raison du désir de limiter la propagation du signal dans les petites régions du cerveau (Morawetz et al., 2008).

La précision du processus de normalisation a été vérifiée visuellement en utilisant le collicule inférieur comme marqueur car celui-ci est facilement visible comme une

structure discrète sur les images anatomiques et fonctionnelles.

Nous avons adopté une approche de modèle linéaire général aléatoire. Une analyse de premier niveau pour fixé les effets a été effectuée sur les données de chaque individu, en spécifiant les contrastes t suivants (son>silence, agréable>neutre, désagréable>neutre, neutre>silence et saillant>neutre).

Ici, le "son" est defini comme la somme de toutes les conditions sonores. "Saillant" est defini comme la somme des conditions sonores agréables et désagréables, de sorte que le contraste "saillant>neutre" definit la fonction en forme de U identifié par Irwin et al. (2011).

Une analyse aléatoire de deuxième niveau d'effets a ensuite été effectuée pour interroger les hypothèses, la variance entre les individus d'un groupe et entre les groupes étant prise en compte dans le modèle.

Régions d'intérêt

Le système auditif ascendant comprend le collicule inférieur, le noyau géniculé médical et le cortex auditif dans les deux hémisphères.

La localisation de l'activité dans le collicule inférieur et le génicule médian a été guidée par des coordonnées connues (±SEM) pour le centre de chaque région.

Un seul collicule inférieur a un volume d'environ 135 mm 3 (Kang et al., 2008) qui, à notre résolution d'acquisition donnée, correspond à 5 voxels, avec un centre de coordonnées MNI de + /-4, -4, -10 mm.

Un seul noyau géniculé médical a un volume d'environ 129 mm 3 (Kitajima et al., 2015) qui correspond à 5 voxels avec un centre à ±15, -27, -7 mm.

Pour tester nos hypothèses a priori relatives à l'activation par le son, l'analyse a ciblé les régions prédéfinies pertinentes pour les hypothèses concernant les amygdales dans les deux hémisphères.

La taille moyenne de l'amygdale "classique" est estimée à 1,24 cm 3 (ET = 0,14), tandis que la taille moyenne de l'amygdale aux bords plus larges est de 1,63 cm 3 (ET = 0,2) (Brabec et al., 2010). À notre résolution d'acquisition donnée, cela correspondait à 2353 voxels.

Pour localiser l'amygdale, nous avons utilisé une carte probabiliste de l'amygdale et de ses subdivisions basée sur des données anatomiques et transformée en espace MNI et mise en œuvre dans la boîte à outils d'anatomie SPM v1.8 (Amunts et al., 2005 ; Eickhoff et al., 2005).

Cette carte defined une large frontière d'amygdale car elle a été seuillée pour inclure les voxels avec une probabilité de <10%.

Bien que cette méthode réduise l'impact des erreurs de normalisation sur la quantification de l'activité globale des amygdales, elle réduit la précision de la segmentation des trois subdivisions amygdaliennes.

RÉSULTATS

Activation liée au son dans le système auditif ascendant

La première analyse a cherché à démontrer l'activité cérébrale liée au son en utilisant un test t aléatoire de deuxième niveau d'effets sur un échantillon unique pour le contraste "son>silence" dans SPM8 (n = 23).

Les résultats ont été corrigés pour tenir compte de l'erreur familiale (FWE) et le seuil a été fixé à p < 0,05.

Nous avons observé une forte activation des sons dans le collicule inférieur, le corps géniculé médian et le cortex auditif primaire, dans les deux hémisphères **(voir figure 4)**.

Il n'y avait pas de différences esignificativesntre les groupes ($p > 0,05$ FWE corrigé).

Activité différentielle évoquée par le son dans l'amygdale

L'analyse suivante a abordé la première hypothèse en examinant les données à l'aide d'un test t aléatoire de deuxième niveau sur un échantillon unique d'effets pour le contraste "saillant>neutre" dans SPM8 ($n = 23$).

Comme nous testions une hypothèse specific dans une région du cerveau antérieure à definie nous signalons des valeurs p non corrigées. Dans les limites du seuil de la carte probabiliste, on a observé une activité amygdalienne bilatérale plus importante en réponse aux sons agréables et désagréables par rapport aux sons neutres ($p < 0,05$, non corrigé), ce qui pourrait correspondre à une fonction en forme de U.

Le résultat non corrigé est illustré à la **figure 5.** Cependant, il n'a pas survécu au seuillage statistique après la mise en œuvre de la correction du petit volume de la FWE.

Effets des acouphènes sur la réaction aux sons agréables et désagréables

La deuxième hypothèse prévoit que les personnes souffrant d'acouphènes ont une plus grande activité amygdalienne en réponse à des sons émotionnellement évocateurs (par rapport aux sons neutres) par rapport aux témoins de l'âge et de l'audition. L'activité amygdalienne globale était quantified en

sélectionnant les maxima de pic pour le contraste "saillant>neutre,"

séparément dans l'hémisphère gauche et l'hémisphère droit pour chaque individu. Les maxima des pics se situaient dans les limites de la carte probabiliste, comme ci-dessus. Pour chaque pic maximal, nous avons extrait les valeurs bêta du modèle linéaire général pour chaque condition sonore. Ces valeurs bêta ont ensuite été soumises à un modèle mixte ANOVA (ANalyse de la VAriance) dans SPSS, avec deux facteurs intra-groupe ; valence (agréable, neutre et désagréable) et hémisphère (gauche et droite) et un facteur intergroupe (pas d'acouphènes et acouphènes). Les résultats sont présentés à la figure 6. Une fois de plus, les résultats de ces voxels sélectionnés confirmed ont montré un fort effect de valence [F (2, 42) = 102,99, p < 0,0001], l'amygdale présentant la plus grande réponse aux sons agréables et aux sons désagréables par rapport aux sons neutres. Cependant, la réponse était statistiquement équivalente chez les personnes souffrant d'acouphènes et chez les témoins sans acouphènes [F (1, 21) = 3,58, p = 0,072] et d'un hémisphère à l'autre [F (1, 42) = 0,27, p = 0,608]. Il n'y a pas eu d'interaction entre l'hémisphère et le groupe [F (1, 42) = 2,06, p = 0,166].

Une interaction a été observée des façon significative entre la valence et le groupe [F (2, 42) = 3,63, p = 0,035]. Des tests post-hoc ont montré que le groupe sans acouphènes avait de façon significative une réponse amygdalienne plus importante aux sons agréables>neutres (p = 0,024) et aux sons désagréables>neutres (p = 0,043) par rapport au groupe avec acouphènes.

Comparaison directe de la réponse de l'amygdale à la condition neutre>silence n'étaient pas significativement differente entre les groupes (p = 0,77) suggérant que les deux groupes ont eu une "réponse de base" similaire aux sons neutres.

Ces modèles d, effets principaux et en forme de U étaient confirmés même lorsqu'une ANOVA plus conservatrice a été relancée pour inclure uniquement les participants ayant des pics confirmés au sein de l'amygdale selon l'atlas probabiliste.

Activation des sous-noyaux de l'amygdale

Les statistiques par voxels et la valeur de probabilité associée à chaque pic maximal pour le contraste "saillant>neutre" sont présentées dans le **tableau 2** (groupe acouphène) et le **tableau 3** (aucun contrôle d'acouphène).

L'affectation des pics de voxels aux subdivisions de l'amygdale fournit des informations exploratoires préliminaires sur la distribution de la plus grande réponse aux sons émotionnellement évocateurs (par rapport aux sons neutres) dans cette région du cerveau. Alors que toutes les coordonnées des amygdales des voxels de pointe se situaient dans les limites de la carte probabiliste, nous notons que certains groupes de voxels contigus s'étendent au-delà de ces limites.

Le pic d'activité bilatéral s'est produit chez 9 des 12 (75 %) participants souffrant d'acouphènes et chez 9 des 11 (81,8 %) témoins ne souffrant pas d'acouphènes.

Un pic d'activité unilatéral a été observé chez six participants (3 de chaque groupe). Seul un participant (sujet 85 du groupe sans acouphènes) n'a montré aucune activation des amygdales dans l'hémisphère gauche ou droit. Le pic d'activité était le plus probable dans la subdivision LB de l'amygdale, et le moins probable dans la subdivision CM de l'amygdale.

Ce schéma était vrai dans les deux hémisphères et pour les personnes avec ou sans acouphènes.

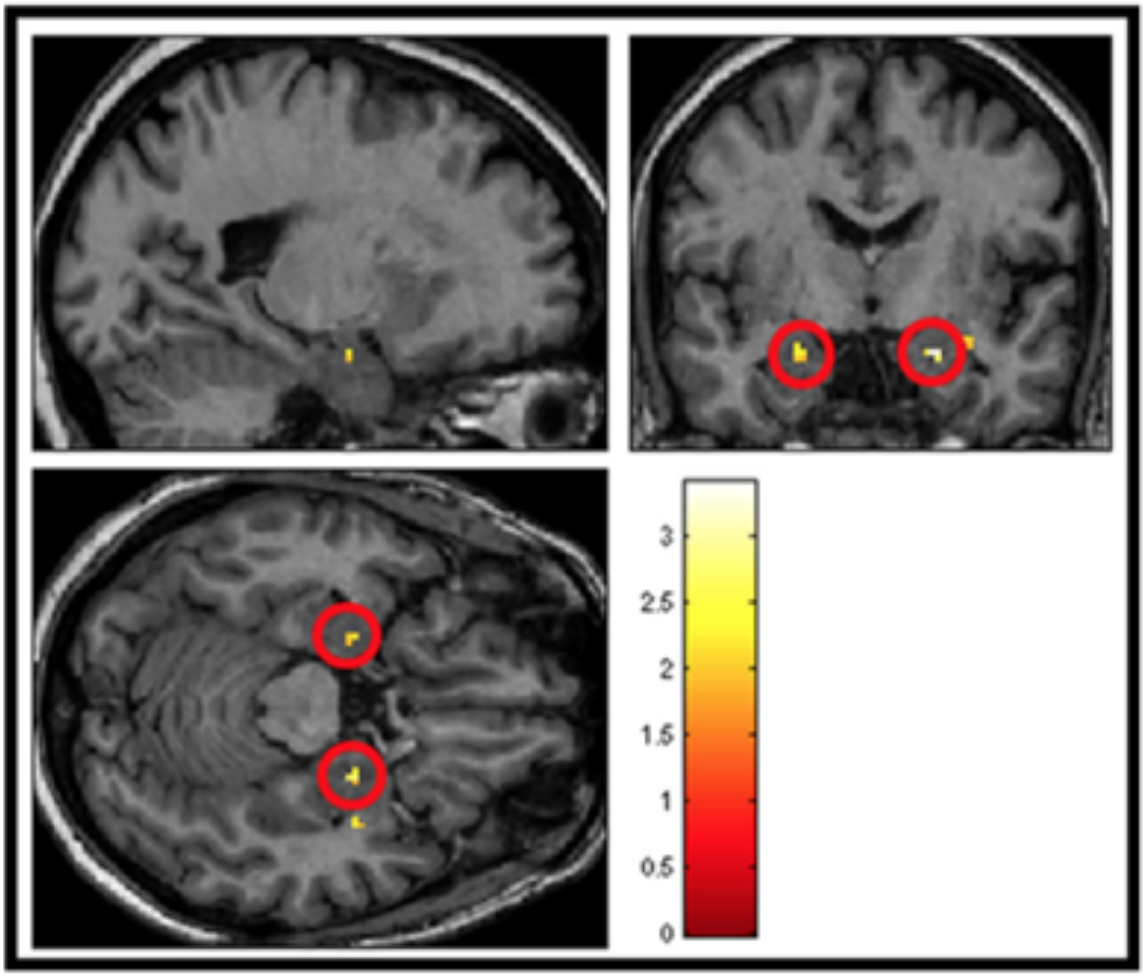

FIGURE 5 | Shows group averaged ($n = 23$) activation of amygdala structures (circled in red) in response to salience > neutral sound condition, masked with amygdala template ($p < 0.05$ uncorrected).

DISCUSSION

Cette étude a examiné comment l'amygdale réagit à des sons émotionnellement évocateurs chez des personnes avec et sans acouphènes chroniques.

Grâce à un protocole expérimental adapté d'une étude publiée précédemment (Irwin et al., 2011), nous avons pu mesurer l'activation des zones auditives du cerveau et de l'amygdale en réponse à des sons émotionnellement évocateurs.

Les principales recherches de toutes les analyses sont maintenant discutées.

Activation des voies auditives ascendantes liée au son

Nous avons trouvé de façon significative une activité liée au son dans plusieurs parties des voies auditives ascendantes, notamment le collicule inférieur, le corps géniculé médian et le cortex auditif primaire, dans les deux hémisphères cérébraux.

Comme prévu, cela reproduit le site recherché de plusieurs études antérieures sur les sons (Hunter et al., 2010 ; Husain et al., 2011 ; Irwin et al., 2011 ; Carpenter-Thompson et al., 2014).

Après comparaison statistique directe entre les groupes, nous n'avons trouvé aucune différence en activation parmi les régions auditives du cerveau. Ce résultat imite celui de l'étude de Carpenter-Thompson et al. (2014) qui a mis en œuvre un plan expérimental similaire et a également contrôlé la perte auditive.

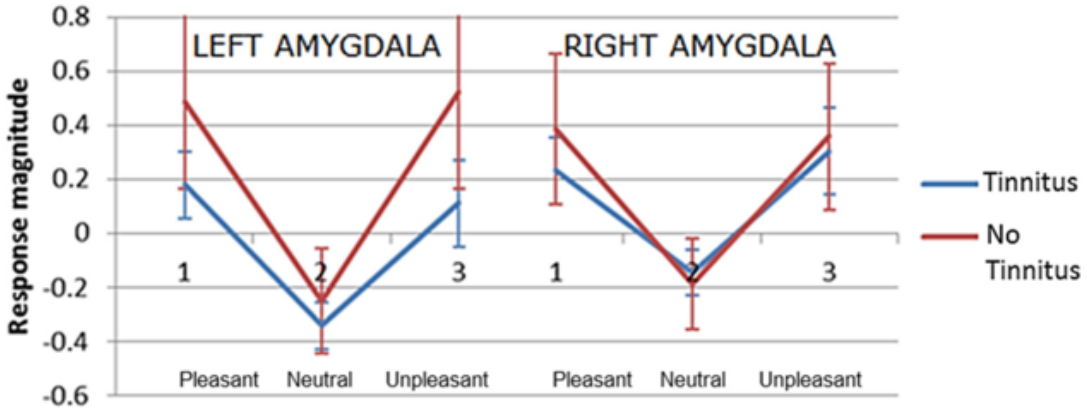

FIGURE 6 | Plots of mean response magnitude (beta values $p < 0.05$, uncorrected) for the left and right amygdala across three categories of pleasantness (1) pleasant (2) neutral (3) unpleasant. Error bars represent 95% confidence intervals.

TABLE 2 | Tinnitus group: Amygdala response to the "salient>neutral" contrast ($p < 0.05$ uncorrected).

Subject No.	Peak voxel co-ordinates and associated statistics							Localization probability		
	x	*y*	*z*	*T*-stat	*Z*-score	T2* intensity	Cluster size	LB	SF	CM
LEFT AMYGDALA										
1	−24	−14	−8	2.19	2.17	35.07	24	20	30	40
6	−26	−6	−30	2.75	2.7	26.95	7	50	0	0
17	−22	−10	−24	3.01	2.94	59.42	36	100	10	0
19	−20	−8	−12	2.41	2.38	29.54	10	80	100	20
24	−22	−6	−16	3.29	3.2	50.14	133	60	50	10
25	−26	2	−28	2.68	2.63	34.64	71	0	0	0
29	−26	−6	−24	1.93	1.91	20.62	2	100	0	0
30	−30	−2	−18	1.63 n.s	1.63 n.s	57.08	4	20	0	0
34	−34	−2	−22	2.4	2.36	40.93	4	0	0	0
45	−16	0	−18	2.94	2.87	55.26	9	10	0	0
54	−32	−6	−32	2.44	2.39	41.64	16	0	0	0
74	−28	−6	−20	3.88	3.72	57.78	134	100	0	0
Average						42.42				
SD						13.35				
RIGHT AMYGDALA										
1	26	−2	−18	2.4	2.37	55.21	17	10	10	0
6	32	−10	−10	2.55	2.51	55.45	3	60	20	0
17	18	−6	−20	2.44	2.4	65.28	17	0	10	0
19	28	−14	−8	2.83	2.77	43.75	10	40	20	20
24	32	−2	−36	3.41	3.31	37.96	42	10	0	0
25	30	2	−24	2.95	3.88	57.84	43	0	0	0
29	30	4	−32	1.49 n.s	1.49 n.s	0	2	10	0	0
30	28	−2	−18	1.84	1.83	69.45	3	30	10	0
34	30	−4	−22	3.05	2.97	49.25	79	70	0	0
45	24	−4	−12	2.47	2.43	60.07	10	20	60	0
54	20	−10	−12	2.23	2.19	59.98	10	10	80	0
74	20	−8	−12	2.27	2.23	45	15	0	80	0

TABLE 3 | No tinnitus group: Amygdala response to the "salient>neutral" contrast ($p < 0.05$ uncorrected).

Subject No.	Peak voxel co-ordinates and associated statistics							Localization probability		
	x	*y*	*z*	*T*-stat	*Z*-score	T2* intensity	Cluster size	LB	SF	CM
LEFT AMYGDALA										
79	−22	−6	−16	2.6	2.54	41.7	23	60	50	10
80	−22	0	−22	3.18	3.09	137.02	60	20	10	0
81	−20	0	−22	4.07	3.88	31.85	53	10	10	0
82	−22	−8	−20	3.2	3.1	39.82	55	90	30	0
83	−24	−2	−22	3.08	2.99	53.07	50	30	10	0
84	−22	−6	−28	2.5	2.45	38.23	12	50	0	0
85	−26	2	−26	1.8	1.78	48.41	3	0	0	0
86	−20	−4	−10	1.57 n.s	1.57 n.s	30.39	1	0	70	10
88	−22	−6	−14	3	2.92	46.41	24	20	50	20
89	−20	−6	−6	2.89	2.82	22.56	5	10	80	20
90	−26	−6	−28	2.55	2.5	40.54	23	60	0	0
Average						48.14				
SD						30.70				
RIGHT AMYGDALA										
79	20	−6	−12	2.23	2.2	77.17	9	0	80	0
80	32	−2	−22	2.5	2.45	62.82	17	60	0	0
81	32	0	−20	2.41	2.36	54.44	8	0	0	0
82	36	−4	−32	2.7	2.64	39.77	15	10	0	0
83	28	−16	−8	2.63	2.57	45.23	6	30	20	20
84	24	−4	−30	3.21	3.11	35.56	27	0	0	0
85	28	2	−26	1.8	1.78	37.39	1	0	0	0
86	30	−8	−14	1.88	1.87	35.71	3	80	30	0
88	34	−6	−20	2.62	2.57	52.74	14	80	10	0
89	34	2	−26	2.38	2.34	28.96	14	0	0	0
90	30	−2	−20	2.43	2.39	62.67	10	50	0	0
Average						48.40				
SD						14.84				
(*T* stat of 1.66/$p = 0.049$)										

Statistical outputs are reported for each individual's peak voxel amygdala co-ordinates (across hemispheres). Amygdala subnuclei: SF, superficial; CM, centromedial; LB, laterobasal. n.s, not significant ($p > 0.05$).

Les effets du plaisir sur l'activité des amygdales

À l'appui de notre hypothèse première, nous avons découvert que la réponse de l'amygdale au son était significativement modulée par la valence émotionnelle.

C'est-à-dire que, par rapport à des extraits sonores neutres, la réponse de l'amygdale à des extraits sonores agréables et désagréables était significativement améliorée.

Cette réponse globale en "U" à l'agrément reflecte le même schéma de réponse de l'amygdale constaté par Irwin et al. (2011) chez de jeunes adultes ayant une audition normale.

Toujours en accord avec les données d'Irwin et al. (2011), nous n'avons trouvé aucun effet principal de l'hémisphère, ce qui suggère une absence de dominance des amygdales.

Toutefois, le schéma de réponse en forme de U de l'amygdale qui a été reproduit indépendamment dans les deux études semble suggérer une véritable différence neurophysiologique dans la fonction de l'amygdale entre les conditions sonores.

Contrairement à notre deuxième hypothèse, nous n'avons trouvé aucune significativité principale de groupe, ce qui indique que la réponse globale de l'amygdale aux sons émotionnellement évocateurs était similaire entre les groupes.

De façon surprenante cependant, une tendance constante à une activation plus importante en réponse aux sons saillants par rapport aux sons neutres a été observée dans le groupe "sans acouphènes".

Les contrastes prévus ont révélé la nature specifique de cette relation. Par rapport au groupe "acouphènes", le groupe "sans acouphènes" avait significativement une plus grande magnitude de réponse amygdalienne aux sons agréables et désagréables (par rapport aux sons neutres).

En comparant les conditions neutres>silence, nous avons déterminé qu'il n'y avait pas de differences dans l'activation de base au son non-valent entre nos acouphènes et les groupes de contrôle, en écartant la possibilité d'un effet plafond causé par une réponse de base élevée de l'un ou l'autre groupe.

Nos résultats s sont capables de s'appuyer sur cette incertitude discutée par Carpenter-Thompson et al. (2014) qui n'ont pas utilisé de condition de silence.

En opposition à notre hypothèse initiale, ces résultats semblent indiquer une "mise en sourdine" de la réponse amygdalienne chez les individus souffrant d'acouphènes.

Ce qui est en accord avec Carpenter-Thompson et al. (2014) qui ont observé une tendance à la baisse de l'activation de la réponse amygdalienne pour les groupes NH>HL>TIN (notez que cette tendance n'était pas statistiquement significative).

Deux interprétations possibles de ce résultat comprennent :

(1) étant donné la nature chronique des acouphènes, les ressources amygdaliennes pourraient être automatiquement recrutées pour traiter le son des acouphènes valents, ou

(2) (les personnes souffrant d'acouphènes pourraient contrôler activement leur réponse émotionnelle aux acouphènes. Il peut donc être plausible que dans un effort pour réduire sa réaction émotionnelle aux acouphènes, les individus affectés suppriment l'activation des amygdales par auto-modulation dans un effort pour détourner l'attention de l'expérience des acouphènes chroniques.

Ce faisant, cela laisse moins de "ressources" disponibles pour l'affectation à d'autres stimuli émotionnels. Appuyant cette notion, Domes et al. (2010) ont découvert qu'un groupe d'adultes en bonne santé était capable de moduler l'activation de leur amygdale vers le haut ou vers le bas en augmentant ou en diminuant leur réponse émotionnelle aux stimuli visuels.

Notamment, nos participants avaient des acouphènes légers à modérés et pourraient être plus facilement s'habituer aux acouphènes.

Activation des sous-noyaux d'amygdales

L'activation des amygdales a été constatée chez la grande majorité des participants (n = 22/23).

Ce nombre est considérablement plus élevé que l'étude d'Irwin et al. (2011) à partir de laquelle ce protocole expérimental a été adapté, où seuls 3/16 participants ont démontré une activité amygdalienne supra-seuil.

Cette grand difference dans la détectabilité de l'amygdale entre les études peut refleter notre application d'une séquence d'imagerie à double écho, qui est connue pour fournir un meilleur contraste de signal dans le cerveau et une meilleure sensibilité BOLD dans toute une gamme de tissus (Posse et al., 1999 ; Marciani et al., 2006).

Dans notre question de recherche exploratoire qui visait à savoir si les réponses differentièles pouvaient être détectées dans les trois subdivisions de l'amygdale, nous avons constaté que l'activité maximale était plus susceptible d'être trouvée dans la subdivision LB de l'amygdale, et moins susceptible d'être trouvée dans la subdivision CM de l'amygdale.

Ce schéma était cohérent dans les deux hémisphères et pour les deux groupes d'étude. Dans la littérature animale, il est bien connu que les noyaux LB agissent comme une "passerelle" pour l'information sensorielle vers l'amygdale, recevant des informations à la fois du thalamus auditif et des zones d'association du cortex auditif (Bordi et LeDoux, 1992).

Des études plus récentes en neuroimagerie humaine ont montré que les noyaux LB sont également impliqués dans le traitement des stimuli auditifs émotionnels (Ball et al., 2007 ; Kumar et al., 2012). Kumar et al. (2012) ont constaté que les noyaux LB et SF codent tous deux les caractéristiques acoustiques nécessaires à l'attribution de la valence.

Une étude antérieure de Ball et al. (2007) a également constaté l'activation des noyaux LB mais en réponse à des

sons à la fois agréables et désagréables. Ici, les auteurs ont pensé que ce résultat peut refleté une prédominance des entrées auditives aux sous-noyaux LB. Conformément à cette littérature, notre tendance à la baisse observée de l'activation des sous-noyaux LB>SF>CM semble suggérer que les noyaux LB jouaient le rôle le plus actif dans le traitement des stimuli auditifs émotionnels.

Cependant, Ball et ses collègues (2007) émettent une mise en garde importante concernant le choix de la résolution des voxels. Étant donné que les centres des noyaux d'amygdales different sont distants de 1 cm au maximum (Mai et al., 1997), l'étude des amygdales humaines au niveau de la subdivision n'est pas optimisée à une résolution de 3 mm 3. Ce résultat doit donc être interprété avec prudence.

CONCLUSION

En résumé, cette étude a utilisé une séquence d'imagerie à double écho pour détecter de manière optimale les schémas de réponse de l'amygdale à des sons émotionnellement évocateurs chez des personnes souffrant d'acouphènes légers à modérément pénibles.

Nos principaux résultats montrent un fort effet de modulation de la valence émotionnelle sur la réponse de l'amygdale.

Ce modèle d'activation a été réduit chez les personnes souffrant d'acouphènes, contrairement à nos attentes.

En utilisant les cartes probabilistes micro-anatomiques definies, nous avons pu estimer les origines de l'activité de pointe de l'amygdale.

Conformément aux recherches précédentes, nous avons constaté que le noyau LB est le plus actif lorsqu'il traite des stimuli auditifs émotionnels. Sur la base de ces résultats, l'amygdale semble fournir des informations utiles qui

pourraient aider dans les identification et objectification de l'acouphène.

Toutefois, il est peu probable que de tels modèles d'activation puissent, jusqu'à présent, differencier entre la présence ou l'absence réelle d'acouphènes sur un seul niveau de sujet.

Les futures études ciblant la fonction amygdalienne devraient examiner attentivement les paramètres de l'IRMf pour garantir la qualité du signal suffisant des régions amygdaliennes.

CONTRIBUTIONS DES AUTEURS

JD, PG et DH ont conçu l'étude. JD et PG ont collecté les données. JD a analysé les données et a écrit l'article. PG et DH ont supervisé et fourni des conseils.

REMERCIEMENTS

Cette recherche a été soutenue par une bourse de doctorat de Deafness Research UK accordée à l'auteur JD.

REFERENCES

Adjamian, P., Magdalena, S., and Hall, D. (2009). The mechanisms for tinnitus: perspectives from human functional neuroimaging. Hear. Res. 253, 15–31. doi: 10.1016/j.heares. 2009.04.001 Amunts, K., Kedo, O., Kindler, M., Pieperhoff, P., Mohlberg, H., Shah, N., et al. (2005). Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps. Anatomy Embryol. 210, 343–352. doi: 10.1007/ s00429-005-0025-5 Ball, T., Rahm, B., Eickhoff, S. B., Schulze-Bonhage, A., Speck, O., and Mutschler, I. (2007). Response properties of human amygdala subregions: evidence based on functional MRI combined with probabilistic

anatomical maps. PLoS ONE 2:e307. doi: 10.1371/journal.pone.0000307 Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., and Steer, R. A., (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. J. Consult. Clin. Psychol. 56, 893–897. doi: 10.1037/0022-006X.56.6.893 Beck, A. T., Steer, R. A., and Brown, G. K. (2000). BDI-Fast Screen for Medical Patients: Manual. San Antonio, TX: Psychological Corporation. Bordi, F., and LeDoux, J. (1992). Sensory tuning beyond the sensory system: an initial analysis of auditory response properties of neurons in the lateral amygdaloid nucleus and overlying areas of the striatum. J. Neurosci. 12, 2493–2503. Brabec, J., Rulseh, A., Hoyt, B., Vizek, M., Horinek, D., Hort, J., et al. (2010). Volumetry of the human amygdala - an anatomical study. Psychiatry Res. 182, 67–72. doi: 10.1016/j.pscychresns.2009.11.005 Bradley, M. M., and Lang, P. J. (2000). Affective reactions to acoustic stimuli. Psychophysiology 37, 204–215. doi: 10.1111/1469-8986.3720204 Bradley, M. M., and Lang, P. J. (2007). The International Affective Digitized Sounds (IADS-2): Affective Ratings of Sounds and Instruction Manual. Gainesville, FL: University of Florida. Carpenter-Thompson, J. R., Akrofi, K., Schmidt, S. A., Dolcos, F., and Husain, F. T. (2014). Alterations of the emotional processing system may underlie preserved rapid reaction time in tinnitus. Brain Res. 1567, 28–41. doi: 10.1016/j.brainres.2014.04.024 Chen, N. K., Dickey, C. C., Yoo, S.-S., Guttman, C. R. G., and Panych, L. P. (2003). Selection of voxel size and slice orientation for fMRI in the presence of susceptibility field gradients: application to imaging of the amygdala. NeuroImage 19, 817–825. doi: 10.1016/S1053-8119(03)00091-0 Costa, V. D., Lang, P. J., Sabatinelli, D., Versace, F., and Bradley, M. M. (2010). Emotional imagery: assessing pleasure and arousal in the brain's reward circuitry. Hum. Brain Mapp. 31, 1446–1457. doi: 10.1002/hbm.20948 Crippa, A., Lanting, C. P., van Dijk, P., and Roerdink, J. B. (2010). A diffusion tensor imaging study on the auditory system and tinnitus. Open Neuroimage J. 4, 16–25. doi: 10.2174/1874440001004010016 Cronlein, T., Langguth, B., Pregler, M., Kreuzer, P. M., Wetter, T. C., and Schecklmann,

M. (2016). Insomnia in patients with chronic tinnitus: Cognitive and emotional distress as moderator variables. J. Psychosom. Res. 83, 65–68. doi: 10.1016/j.jpsychores. 2016.03.001 Davies, J., Gander, P. E., Andrews, M., and Hall, D. A. (2014). Auditory network connectivity in tinnitus patients: a resting-state fMRI study. Int. J. Audiol. 53, 192–198. doi: 10.3109/14992027.2013.846482 Davis, A., and El Rafaie, A. (2000). "Epidemiology of tinnitus," in Tinnitus Handbook, ed R. S. Tyler (San Diego, CA: Singular Thomson Learning), 1–23. De Ridder, D., Elgoyhen, A. B., Romo, R., and Langguth, B. (2011). Phantom percepts: tinnitus and pain as persisting aversive memory networks. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 108, 8075–8080. doi: 10.1073/pnas.1018466108 De Ridder, D., Vanneste, S., Weisz, N., Londero, A., Schlee, W., Elgoyhen, A., et al. (2014). An integrative model of auditory phantom perception: tinnitus as a unified percept of interacting separable subnetworks. Neurosci. Biobehav. Rev. 44, 16–32. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.03.021 Domes, G., Schulze, L., Bottger, M., Grossmann, A., Hauenstein, K., Wirtz, P. H., et al. (2010). The neural correlates of sex differences in emotional reactivity and emotion regulation. Hum. Brain Mapp. 31, 758–769. doi: 10.1002/hbm.20903 Eickhoff, S., Stephan, K. E., Mohlberg, H., Grefkes, C., Fink, G. R., Amunts, K., et al. (2005). A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. NeuroImage 25, 1325–1335. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.12.034 Folmer, R., Griest, S., Meikle, M., and Martin, W. (1999). Tinnitus severity, loudness, and depression. Otolaryngol. Head Neck Surg. 121, 48–51. Golm, D., Schmidt-Samoa, C., Dechent, P., and Kroner-Herwig, B. (2013). Neural correlates of tinnitus related distress: an fMRI-study. Hear. Res. 295, 87–99. doi: 10.1016/j.heares.2012.03.003 Hall, D. A., Chambers, J., Akeroyd, M. A., Foster, J. R., Coxon, R., and Palmer, A. R. (2009). Acoustic, psychophysical, and neuroimaging measurements of the effectiveness of active cancellation during auditory functional magnetic resonance imaging. J. Acoust. Soc. Am. 125, 347–359. doi: 10.1121/1.3021437 Hall, D.

A., Haggard, M. P., Akeroyd, M. A., Palmer, A. R., Summerfield, A. Q., Elliott, M. R., et al. (1999). Sparse temporal sampling in auditory fMRI. Hum. Brain Mapp. 7, 213–223. doi: 10.1002/(SICI)1097-0193(1999)7:3<213:: AID-HBM5>3.0.CO;2-N Hall, D. A., Irwin, A., Edmondson-Jones, M., Phillips, S., and Poxon, J. E. W. (2013). An exploratory evaluation of perceptual, psychoacoustic and acoustical properties of urban soundscapes. Special Issue. Appl. Acoust. 74, 248–254. doi: 10.1016/j.apacoust.2011.03.006 Hallam, R. S. (1996). Manual of the Tinnitus Questionnaire. London: The Psychological Corporation. Hunter, M. D., Eickhoff, S. B., Pheasant, R. J., Douglas, M. J., Watts, G. R., Farrow, T. F., et al. (2010).The state of tranquility: subjective perception is shaped by contextual modulation of auditory connectivity. Neuroimage 53, 611–618. doi: 10.1016/j.neuroimage. 2010.06.053 Husain, F. T., Pajor, N. M., Smith, J. F., Kim, J. H., Rudy, S., Zalewski, C., et al. (2011). Discrimination task reveals differences in neural bases of tinnitus and hearing impairment. PLoS ONE 6:e26639. doi: 10.1371/journal.pone. 0026639 Irwin, A., Gander, P. E., and Hall, D. A. (2012). "Listening to emotion: auditory processing and the amygdala," in Insights into the Amygdala: Structure Function and Implications for Disorders, ed D. Yilmazer-Hanke (New York, NY: Nova Science Publishers Inc.), 255–275. Irwin, A., Hall, D. A., Peters, A., and Plack, C. J. (2011). Listening to urban soundscapes: physiological validity of perceptual dimensions. Psychophysiology 48, 258–268. doi: 10.1111/j. 1469-8986.2010.01051.x Jakes, S. C., Hallam, R. S., Chambers, C., and Hinchcliffe, R. (1985). A factor analytical study of tinnitus complaint behaviour. Int. J. Audiol. 24, 195–206. doi: 10.3109/00206098509070103 Jastreboff, P. J. (1990). Phantom auditory perception (tinnitus): mechanisms of generation and perception. Neurosci. Res. 8, 221–254. doi: 10.1016/ 0168-0102(90)90031-9 Kang, D., Kwon, K., Gu, B., Choi, J., Jang, J., and Kwon, J. (2008). Structural abnormalities of the right inferior colliculus in schizophrenia. Psychiatry Res. 164, 160–165. doi: 10.1016/j.pscychresns.2007.12.023 Khalfa, S., Dubal, S., Veuillet, E., Perez-Diaz, F., Jouvent, R., and Collet,

L. (2002). Psychometric normalization of a hyperacusis questionnaire ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec. 64, 436–442. doi: 10.1159/000 067570 Kitajima, M., Hirai, T., Yoneda, T., Iryo, Y., Azuma, M., Tateishi, M., et al. (2015). Visualization of the medial and lateral Geniculate nucleus on phase difference enhanced imaging. Am. J. Neuroradiol. 36, 1669–1674. doi: 10.3174/ajnr. A4356 Kuk, F. K., Tyler, R. S., Russell, D., and Jordan, H. (1990). The psychometric properties of a tinnitus handicap questionnaire. Ear Hear. 11, 434–445. doi: 10.1097/00003446-199012000-00005 Kumar, S., von Kriegstein, K., Friston, K., and Griffiths, T. D. (2012) Features versus feelings: dissociable representations of the acoustic features and valence of aversive sounds. J. Neurosci. 32, 14184–14192. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1759-12.2012 Langguth, B., Goodey, R., Azevedo, A., Bjorne, A., Cacace, A., Crocetti, A., et al. (2007). Consensus for tinnitus patient assessment and treatment outcome measurement: tinnitus research initiative meeting, Regensburg, July 2006. Prog. Brain Res. 166, 525–536. doi: 10.1016/S0079-6123(07)66050-6 Leaver, A. M., Seydell-Greenwald, A., Turesky, T. K., Morgan, S., Kim, H. J., and Rauschecker, J. P. (2012). Cortico-limbic morphology separates tinnitus from tinnitus distress. Front. Syst. Neurosci. 6:21. doi: 10.3389/fnsys.2012.00021 Le Doux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. Annu. Rev. Neurosci. 23, 155–184. doi: 10.1146/annurev.neuro.23.1.155 Mai, J. K., Assheuer, J., and Paxinos, G. (1997). Atlas of the Human Brain. San Diego, CA: Academic Press. Marciani, L., Pfeiffer, J. C., Hort, J., Head, K., Bush, D., Taylor, A. J., et al. (2006). Improved methods for fMRI studies of combined taste and aroma stimuli. J. Neurosci. Methods 158, 186–194. doi: 10.1016/j.jneumeth.2006.05.035 Morawetz, C., Holz, P., Lange, C., Baudewig, J., Weniger, G., Irle, E., et al. (2008). Improved functional mapping of the human amygdala using a standard functional magnetic resonance imaging sequence with simple modifications. Magn. Reson. Imaging 26, 45–53. doi: 10.1016/j.mri.2007. 04.014 Posse, S., Wiese, S., Gembris, D., Mathiak, K., Kessler, C., Grosse-Ruyken, M., et al. (1999). Enhancement of BOLD-contrast sensitivity by singleshot

multi-echo functional MR imaging. Magn. Reson. Med. 42, 87–97. doi: 10.1002/(SICI)1522-2594(199907)42:1<87::AID-MRM13>3.0.CO;2-O Rajmohan, V., and Mohandas, E. (2007). The limbic system. Indian J. Psychiatry 49, 132–139. doi: 10.4103/0019-5545.33264 Roy, A. K., Shehzad, Z., Margulies, D. S., Kelly, A. M., Uddin, L. Q., Gotimer, K., et al. (2009). Functional connectivity of the human amygdala using resting state fMR. NeuroImage 45, 614–626. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.11.030 Shulman, A., Strashun, A. M., Afriyie, M., Aronson, F., Abel, W., and Goldstein, B. (1995). SPECT imaging of brain and tinnitus–neurotologic/neurologic implications. Int. Tinnitus J. 1, 13–29.

Tegg-Quinn, S., Bennett, R., Eikelboom, R., and Baguley, D. (2016). The impact of tinnitus upon cognition in adults: A systematic review. Int. J. Audiol. 55, 533–540. doi: 10.1080/14992027.2016.1185168