

Review Paper

Experimental Approaches to Assessing Tinnitus in Animal Models: Methods, Challenges, and Perspectives



Mitra Rezapour¹ , *Ali Faghih Habibi¹

1. Department of Otolaryngology and Head and Neck Surgery, Amiralmomenin Hospital, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran.



Citation Rezapour M, Faghih Habibi A. [Experimental Approaches to Assessing Tinnitus in Animal Models: Methods, Challenges, and Perspectives (persian)]. *Scientific Journal of Rehabilitation Medicine*. 2026; 15(1):36-51. <https://dx.doi.org/10.32598/SJRM.15.1.3417>

<https://dx.doi.org/10.32598/SJRM.15.1.3417>

ABSTRACT

Background and Aims Tinnitus is one of the most common auditory disorders, affecting millions worldwide. Human studies are valuable for identifying and describing tinnitus; however, animal models are indispensable for gaining deeper insight into pathophysiology, evaluating therapeutic interventions, and investigating neural changes. This study aimed to introduce and compare behavioral conditioning paradigms and electrophysiological assessments for tinnitus evaluation in animal models.

Methods A literature search was conducted in PubMed, Google Scholar, and Web of Science databases for studies published up to 2025.

Results Until 2006, most studies aimed to confirm that animals can perceive tinnitus and ensure the feasibility of tinnitus assessment in these models. For this purpose, conditioning paradigms were employed. Subsequently, a more objective approach, the gap prepulse inhibition of acoustic startle (GPIAS) method, was introduced, allowing tinnitus evaluation without the need for conditioning or training. However, variability in responses and the need for large sample sizes in gap prepulse inhibition of acoustic startle (GPIAS) led to increased use of auditory electrophysiological assessments, such as auditory brainstem response (ABR), as objective tools to confirm tinnitus (especially salicylate-induced tinnitus). Moreover, some studies have examined the cognitive and emotional aspects of tinnitus in animal models to better understand psychological responses to the condition.

Conclusion The combined use of behavioral, electrophysiological, and cognitive indicators may be pivotal for developing more accurate animal models and designing targeted therapeutic interventions, including pharmacological and cognitive-behavioral approaches, for tinnitus and its associated adverse reactions.

Keywords Animal model of tinnitus, Auditory attention, Gap prepulse inhibition of acoustic startle (GPIAS), Auditory brainstem response (ABR), Active avoidance

Received: 15 Oct 2025

Accepted: 29 Oct 2025

Available Online: 21 Mar 2026

*** Corresponding Author:**

Ali Faghih Habibi, Associate Professor.

Address: Department of Otolaryngology and Head and Neck Surgery, Amiralmomenin Hospital, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran.

Tel: +98 (938) 2974236

E-Mail: dr.faghih.habibi@gmail.com, mrezapur1@gmail.com



Copyright © 2026 The Author(s);

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC-BY-NC: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode.en>), which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

Extended Abstract

Introduction

Tinnitus, defined as the perception of sound in the absence of external stimulation, is a prevalent auditory impairment that impacts the quality of life of millions of individuals worldwide. Although clinical and medical research has made significant progress, the exact brain mechanisms and etiology of tinnitus remain unclear. Although tinnitus can be better understood and diagnosed through human studies, several limitations of these approaches make animal models indispensable for studying pathophysiology, assessing treatments, and examining neurological changes. These limitations include the inability to control biological and environmental variables and the difficulty of implementing invasive interventions. Applying acoustic and pharmacological stimuli, carefully controlling laboratory settings, and studying the direct effects of interventions on peripheral and central auditory pathways are all made possible through the use of animals. Therefore, in this study, we explain and contrast behavioral training techniques with electrophysiological tests to evaluate tinnitus in animal models.

Methods

A literature search was conducted in [PubMed](#), [Google Scholar](#), and [Web of Science](#) databases for studies published between 1988 and 2025. Keywords, such as “animal model of tinnitus,” “auditory attention,” “gap prepulse inhibition of acoustic startle (GPIAS),” “behavioral assessment,” “auditory brainstem response (ABR),” “salicylate,” “noise,” “active avoidance,” “distress,” “anxiety,” “operant behavioral methods,” and “auditory brainstem response” were utilized. The selection of articles was based on several criteria, such as the evaluation of tinnitus using behavioral or electrophysiological techniques and validated animal models ([Figure 1](#)).

Results

Since Jastreboff et al. (1988) developed the first behavioral model, several techniques have been developed to evaluate tinnitus in animals. These techniques primarily rely on active conditioning through the use of punishment (such as conditioned lick suppression procedures, conditioned lever pressing procedure, conditioned two-choice left/right procedure, active avoidance) or motivation (i.e., T water maze model, conditioned liquid reward procedures).

In conditioned lick-suppression procedures, the animal is trained to stop licking when the environment is silent; if it does not, it receives a mild electric shock. Subsequently, following tinnitus induction, a tinnitus index is calculated based on the degree of behavioral suppression. The modified version of this model involves conditioning following tinnitus induction; since tinnitus is associated with electric shock, it is feasible to evaluate tinnitus pitch and emotional responses to it. While the lick suppression procedure and the conditioned lever pressing method are comparable, the latter allows for the evaluation of chronic tinnitus months after initial induction. The distinction between sound stimuli and quiet is also used by the conditioned two-choice left/right procedure and the T water maze model, which enable researchers to carefully evaluate sound direction and the perception of unilateral or bilateral tinnitus.

Giving the animal a liquid reward rather than punishment lowers their stress levels, enables ongoing evaluation, and increases their sensitivity to tinnitus cues. Pre-pulse inhibition (PPI) and GPIAS, two tests based on the acoustic startle response, have recently been developed as objective behavioral methods to evaluate tinnitus. These techniques are more convenient than conditioning tests because they do not require extensive training, complicated motivation, or deprivation of food or drink. Tinnitus can be distinguished from hyperacusis, hearing loss, and temporal processing disorder using a combination of GPIAS and pre-pulse inhibition (PPI) outcomes. However, variability in responses and the requirement for large sample sizes in GPIAS led to increased use of auditory electrophysiological assessments, such as ABR, middle-latency response, and late-latency response, as objective tools to confirm tinnitus (especially salicylate-induced tinnitus).

In the past, ABR has been employed as a sensitive and efficient method to evaluate the threshold and function of central and peripheral auditory pathways in tinnitus animal models. A decrease in wave indicates an increase in hearing thresholds and a decrease in the amplitude of sensory input in the ABR test. However, following the generation of salicylate-induced tinnitus, the central waves (II–V) show increased amplitude and decreased latency, indicating excessive activation of auditory circuits. Moreover, some studies have examined the cognitive and emotional aspects of tinnitus in animal models, to better understand psychological responses to the condition.

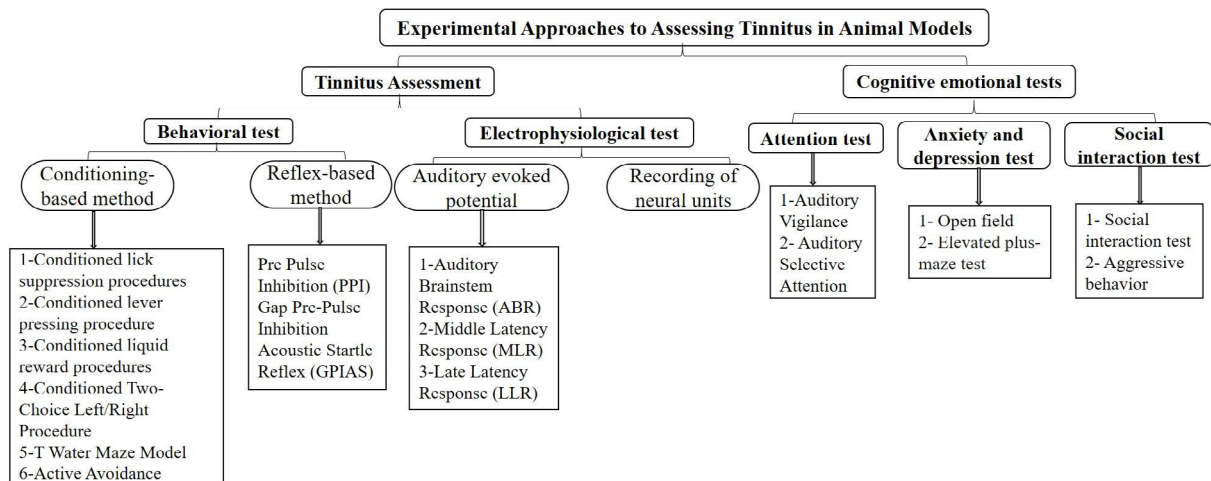


Figure 1. Graphical Abstract

In addition, to gain a better understanding of the psychological reactions to tinnitus, a few studies have investigated the emotional and cognitive components of the complaint in animal models, such as auditory attention, anxiety, depression, social interaction, and aggressive behavior.

Conclusion

Combining behavioral, electrophysiological, and cognitive indicators may be essential for creating more precise animal models and developing focused treatment plans, such as pharmacological and cognitive-behavioral methods, for tinnitus and its negative effects.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This article is a meta-analysis/systematic review with no human or animal samples; therefore, ethical approval was not required.

Funding

This research did not receive any grants from public, commercial, or non-profit funding agencies.

Authors' contributions

The authors contributed equally to the preparation of this article.

Conflict of interest

The authors declared no conflicts of interest.



مقاله مروری

رویکردهای تجربی ارزیابی وزوز در مدل‌های حیوانی: روش‌ها، چالش‌ها و چشم‌اندازها

میترا رضاپور^۱، علی فقیه حبیبی^۱

۱. گروه گوش، حلق و بینی و جراحی سر و گردن، مرکز تحقیقات گوش، حلق و بینی، دانشکده پزشکی، بیمارستان امیرالمومنین(ع)، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران.



Citation Rezapour M, Faghih Habibi A. [Experimental Approaches to Assessing Tinnitus in Animal Models: Methods, Challenges, and Perspectives (persian)]. *Scientific Journal of Rehabilitation Medicine*. 2026; 15(1):36-51. <https://dx.doi.org/10.32598/SJRM.15.1.3417>

doi <https://dx.doi.org/10.32598/SJRM.15.1.3417>

چکیده

مقدمه و اهداف: وزوز یکی از اختلالات شایع شنوایی است که میلیون‌ها نفر را متأثر می‌کند. بررسی‌های انسانی در تشخیص و توصیف وزوز مفیدند، اما برای درک عمیق‌تر پاتوفیزیولوژی، ارزیابی درمان‌ها و بررسی تغییرات عصبی مدل‌های حیوانی ابزار ضروری محسوب می‌شوند. در این مقاله روش‌های ارزیابی وزوز در مدل‌های حیوانی معرفی و مقایسه می‌شوند.

مواد و روش‌ها: برای گردآوری داده‌ها جست‌وجو در پایگاه‌های گوگل اسکالر، پایمد و وب‌آوساینس تا سال ۲۰۲۵ انجام شد.

یافته‌ها: هدف اصلی اکثر مقالات تا سال ۲۰۰۶ تأیید این موضوع بود که حیوان قادر به درک وزوز است و هدف دوم اطمینان از امکان ارزیابی وزوز حیوان بود. برای این منظور از روش‌های شرطی‌سازی استفاده شد. سپس ارزیابی عینی تر وزوز به نام مهار وقفه پیش پالس استارتل صوتی (GPIAS) معرفی شد که امکان ارزیابی وزوز بدون نیاز به شرطی‌سازی و آموزش را فراهم می‌کند. هرچند تنوع در پاسخ‌دهی و نیاز به حجم نمونه بالا در GPIAS باعث شد تا در سال‌های اخیر ارزیابی‌های الکتروفیزیولوژی شنوایی، مثل پاسخ شنوایی ساقه مغز نیز به‌عنوان ارزیابی‌های عینی برای تأیید وجود وزوز (به‌ویژه وزوز ناشی از سالیسیلات) استفاده شوند. به علاوه، بعضی از مطالعات در سال‌های اخیر به بررسی مؤلفه‌های شناختی و عاطفی وزوز در مدل‌های حیوانی پرداخته‌اند تا درک بهتری از واکنش‌های روانی به وزوز داشته باشند.

نتیجه‌گیری: در مجموع، استفاده هم‌زمان از شاخص‌های رفتاری، الکتروفیزیولوژی و شناختی می‌تواند نقش کلیدی در توسعه مدل‌های دقیق‌تر و طراحی درمان‌های هدفمند مؤثر، از جمله مداخلات دارویی و شناختی-رفتاری برای درمان وزوز یا واکنش‌های نامطلوب به آن داشته باشد.

کلیدواژه‌ها: مدل حیوانی وزوز، توجه شنوایی، GPIAS، پاسخ شنوایی ساقه مغز، اجتناب فعال

تاریخ دریافت: ۲۳ مهر ۱۴۰۴

تاریخ پذیرش: ۰۷ آبان ۱۴۰۴

تاریخ انتشار: ۰۱ فروردین ۱۴۰۵

* نویسنده مسئول:

دکتر علی فقیه حبیبی

نشانی: رشت، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، بیمارستان امیرالمومنین(ع)، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات گوش، حلق و بینی، گروه گوش، حلق و بینی و جراحی سر و گردن.

تلفن: ۲۹۷۴۲۳۶ (۹۲۸) ۹۸+

رایانامه: dr.faghih.habibi@gmail.com, mrezapur1@gmail.com



Copyright © 2026 The Author(s);

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC-BY-NC: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode.en>), which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

مقدمه و اهداف

یافته‌ها

یک مدل حیوانی ایده‌آل برای مطالعه وزوز باید از حساسیت، پایداری و قابلیت اطمینان بالایی برخوردار باشد و بتواند سطوح پایین وزوز را شناسایی کرده و آن را از سایر اختلالات شنوایی متمایز کند. افزون‌براین چنین مدلی باید برای مطالعات طولانی مدت مناسب باشد و نیاز به استفاده از تعداد زیادی حیوان نداشته باشد تا از نظر اخلاقی و عملی کارآمد باقی بماند. برخی از آزمون‌های رفتاری اولیه، پایه و اساس مدل‌های جدیدتر را تشکیل داده‌اند، درحالی‌که برخی دیگر حاصل توسعه و اصلاح روش‌های پیشین هستند. در این بخش از مقاله مهم‌ترین روش‌های رفتاری مبتنی بر شرطی‌سازی و رفلکس، روش‌های الکتروفیزیولوژیک و ارزیابی شناختی عاطفی برای مطالعه وزوز معرفی و بررسی می‌شوند.

ارزیابی‌های رفتاری مبتنی بر شرطی‌سازی

در طراحی مدل‌های حیوانی برای ارزیابی وزوز ایجاد انگیزه مناسب در حیوانات یکی از اصول اساسی محسوب می‌شود. برخلاف مدل‌های مبتنی بر پاسخ‌های رفلکسی، مدل‌های کنشگر مستلزم آن هستند که حیوان به‌صورت فعال به محرک‌های حسی پاسخ دهد. این انگیزه معمولاً از طریق محدود کردن دسترسی به منابع حیاتی مانند غذا یا آب یا به‌کارگیری محرک‌های ناخوشایند نظیر شوک الکتریکی خفیف به کف پا ایجاد می‌شود [۵-۷].

باین‌حال محدودیت طولانی‌مدت در دسترسی به غذا یا آب می‌تواند موجب بروز استرس فیزیولوژیکی شود و رفتار حیوان را دستخوش تغییر کند [۸]؛ بنابراین طراحی آزمون‌های رفتاری باید با در نظر گرفتن این عوامل صورت گیرد. در ادامه، مهم‌ترین روش‌های رفتاری مبتنی بر شرطی‌سازی که در مطالعات برای ارزیابی وزوز به کار رفته‌اند، معرفی و بررسی می‌شوند.

روش شرطی‌سازی با مهار لیسیدن^۲

نخستین مدل رفتاری ارزیابی وزوز در حیوانات توسط جاسترَباف و همکاران (۱۹۸۸) معرفی شد [۴]. همان‌طور که در تصویر شماره ۱ نشان داده شده است، این روش بر پایه شرطی‌سازی فعال است که طی آن حیوان می‌آموزد سکوت را با شوک الکتریکی خفیف به پا مرتبط کند. پس از چندین بار تکرار این هم‌زمانی سکوت موجب بروز پاسخ ترس (مانند توقف لیسیدن، بی‌حرکتی یا کاهش رفتارهای جست‌وجوی پاداش) می‌شود.

در این مدل، از محدودیت دسترسی به آب برای ایجاد انگیزه استفاده شد. به‌گونه‌ای که حیوانات آموزش می‌دیدند هنگام خاموشی صدای پس‌زمینه (یعنی سکوت) رفتار لیسیدن را

وزوز یکی از مشکلات شایع دستگاه شنوایی است که کیفیت زندگی میلیون‌ها نفر را در سراسر جهان و در تمامی رده‌های سنی متأثر کرده است. با وجود دهه‌ها پژوهش روی انسان و حیوانات آزمایشگاهی سازوکارهای عصبی، پاتوفیزیولوژی و علت‌شناسی دقیق وزوز هنوز مشخص نشده است [۱]. هرچند تشخیص و توصیف وزوز در انسان‌ها نسبتاً ساده است، اما استفاده از مدل‌های حیوانی آزمایشگاهی برای بررسی فیزیولوژی وزوز و میزان اثربخشی روش‌های درمانی جدید ضروری است [۲، ۳]. با توجه به کنترل دقیق تاریخچه و علت‌شناسی وزوز در مدل‌های حیوانی، دسترسی به ابزارهای متنوع تجربی (رفتاری تا سلولی مولکولی)، امکان به‌کارگیری روش‌های تهاجمی غیرقابل‌استفاده در انسان و انتساب تصادفی حیوانات به گروه‌های آزمایش و کنترل، نتایج مطالعات حیوانی قابل‌اعتمادتر است و استنتاج‌های علی معتبرتری فراهم می‌کند. باین‌حال نمایش و ارزیابی وزوز در حیوانات یک مسئله چالش‌برانگیز است [۳]. از این‌رو معرفی روش‌های دردسترس، مقرون‌به‌صرفه و عینی ارزیابی وزوز در مدل‌های حیوانی می‌تواند گامی مهم در تسهیل ارزیابی سازوکارهای عصبی زیربنایی وزوز گوش باشد [۲]. از نخستین آزمایش‌های جاسترَباف و همکاران [۴]، تاکنون مدل‌های متنوعی توسعه یافته‌اند که هر یک نقاط قوت و محدودیت خاص خود را دارند و هنوز هیچ‌یک به‌عنوان استاندارد طلایی پذیرفته نشده‌اند. این مدل‌ها امکان بررسی دقیق تغییرات عصبی و رفتاری مرتبط با وزوز و توسعه روش‌های درمانی نوین را فراهم می‌کنند. در این مقاله تلاش می‌کنیم تا روش‌های رفتاری و الکتروفیزیولوژی موجود برای ارزیابی وزوز و اختلالات شناختی احساسی مرتبط با آن را در مدل‌های حیوانی معرفی کنیم.

مواد و روش‌ها

برای گردآوری داده‌ها جست‌وجو در پایگاه‌های پابمد^۱، گوگل اسکالر^۲ و وب‌آوساینس^۳ بین سال‌های ۱۹۸۸ تا ۲۰۲۵ با استفاده از کلیدواژه‌های:

"Animal model of tinnitus", "Auditory attention", "GPIAS", "Behavioral assessment", "ABR", "Salicylate", "Noise", "Active avoidance", "Distress", "Anxi-Auditory ety", "Operant Behavioral methods" "brainstem response" انجام شد. انتخاب مقالات براساس ارزیابی وزوز با استفاده از روش‌های رفتاری یا الکتروفیزیولوژی در مدل‌های حیوانی معتبر بود.

1. PubMed
2. Google Scholar
3. Web of Science

4. Conditioned lick suppression procedures

القای وزوز انجام گیرد و پاسخ حیوان بسته به ترتیب این مراحل متفاوت خواهد بود. در صورتی که آموزش پس از القای وزوز انجام شود می‌توان از محرکات صوتی با فرکانس و شدت‌های مختلف استفاده کرد. در این حالت حیوانات مبتلا به وزوز به صداهایی که بیشترین شباهت را به وزوزشان دارد واکنش شدیدتری نشان می‌دهند و نسبت به سایر صداها پاسخی نمی‌دهند. در واقع آن‌ها می‌آموزند که هنگام شنیدن وزوز خود فشار اهرم را متوقف کنند. برعکس، اگر آموزش پیش از القای وزوز صورت گیرد بروز وزوز و اختلال در درک سکوت موجب از بین رفتن مهار پاسخ (فشار اهرم) می‌شود [۹].

این روش برای شناسایی وزوز مزمن ناشی از مواجهه با صدای بلند به کار رفته است و امکان پایش بلندمدت رفتار حیوانات را فراهم می‌کند، به طوری که می‌توان پاسخ‌ها را حتی تا ۱۷ ماه پس از آغاز آزمایش ارزیابی کرد. این ویژگی امکان جمع‌آوری داده‌های بیشتر و قابل‌اعتمادتر را فراهم می‌کند.

روش شرطی‌سازی انتخابی دو گزینه‌ای چپ / راست^۶

هفتر و هرینگتون (۲۰۰۲) مدلی بر پایه شرطی‌سازی دو گزینه‌ای برای آموزش تشخیص جهت صدا در همسترها ارائه کردند (تصویر شکاره ۳). در این روش محرک شنوایی از سمت چپ یا راست ارائه می‌شد یا در برخی دوره‌ها سکوت برقرار بود. حیوانات تشنه بودند و تنها در طول جلسات آموزش و آزمایش روزانه اجازه دسترسی به آب داشتند [۱۰].

در طول آموزش زمانی که حیوان به‌درستی به منبع صدا (چپ یا راست) پاسخ می‌داد پاداش آب دریافت می‌کرد، اما تلاش برای لیسیدن آب از سمتی که در آن صدا وجود نداشت (سکوت) با شوک الکتریکی خفیف به کف پا همراه بود. پس از تثبیت پاسخ شرطی با استفاده از ضربه صوتی، وزوز یک‌طرفه در حیوان القا می‌شود. سپس دوباره حیوان در دستگاه آزمایش قرار می‌گیرد. در این مرحله حیوان وزوزش را به‌عنوان صدای واقعی تعبیر می‌کند و در نتیجه در دوره‌های سکوت به سمتی که پیش از این در معرض ضربه صوتی قرار گرفته بود پاسخ می‌دهد. این مدل به‌ویژه برای اندازه‌گیری وزوز حاد و یک‌طرفه ناشی از آسیب صوتی مناسب است؛ زیرا هر حیوان می‌تواند به‌عنوان کنترل درون فردی خود عمل کند و نیاز به داده‌های گروهی را کاهش دهد، اما این روش برای ارزیابی وزوز دوطرفه (مانند وزوز ناشی از سالیسیلات) یا وزوز مزمن پس از آسیب صوتی کارایی محدودی دارد. برای سازگاری با چنین شرایطی می‌توان به حیوان آموزش داد تا در حضور صدا به یک سمت و در هنگام سکوت به سمت دیگر حرکت کند تا بدین ترتیب ارزیابی وزوز دوطرفه نیز امکان‌پذیر شود [۱۰].

متوقف کنند. سپس با تزریق سالیسیلات وزوز در حیوان القا و واکنش‌ها در شرایط سکوت ارزیابی می‌شود. معیار اصلی نسبت رفتار لیسیدن در سکوت به صدا بین گروه کنترل و گروه سالیسیلات در طی چند روز بود. حیوانات مبتلا به وزوز به دلیل ناتوانی در درک سکوت واقعی در عدم حضور صدای پس‌زمینه به لیسیدن ادامه می‌دهند. در حالی که گروه کنترل به دلیل ترس از شوک لیسیدن را متوقف می‌کنند [۴].

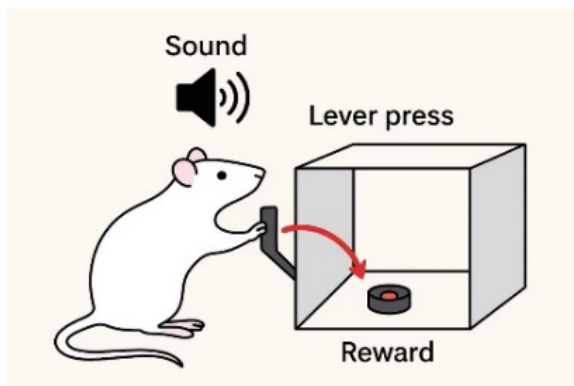
جاسترباف همچنین با تکیه بر اصل تمایز فرکانسی تلاش کرد تا فرکانس وزوز را شناسایی کند. برای این منظور پس از القای وزوز با سالیسیلات حیوانات برای ارتباط دادن سکوت (یا وزوز خود) با شوک آموزش می‌دیدند و سپس صداهایی با فرکانس‌های مختلف ارائه می‌شد. بیشترین سرکوب رفتار در فرکانسی مشاهده شد که بیشترین شباهت را به وزوز حیوان داشت. براساس این نتایج وزوز ناشی از سالیسیلات در موش‌ها حدود ۱۰ تا ۱۱ کیلوهرتز برآورد شد.

این روش ۳ مرحله دارد. مرحله اول آموزش اولیه (۲ تا ۳ روز) برای آشنایی با صدای پس‌زمینه و محرک صوتی است. مرحله دوم آموزش شرطی‌سازی ۴ تا ۵ روز) برای ارتباط سکوت با شوک برای مهار رفتار نوشیدن است. مرحله آخر آزمایش رفتاری است که ۲ ساعت پس از تجویز سالیسیلات رفتار نوشیدن حیوان بدون شوک ارزیابی می‌شود. نسبت لیسیدن بیش از ۵۰ درصد در مرحله نهایی نشانگر بروز وزوز است.

اگر ترتیب معکوس (ابتدا القای وزوز، سپس آموزش) استفاده شود حیوان سکوت واقعی را درک نمی‌کند و در واقع وزوز خود را با شوک مرتبط می‌کند. با وجود اینکه ترس حاصل ممکن است موقتی باشد افزودن صدای پس‌زمینه مداوم می‌تواند پایداری پاسخ را افزایش دهد. این ویژگی مدل جاسترباف را برای بررسی نقش سیستم لیمبیک و مؤلفه‌های عاطفی وزوز در مطالعات حیوانی ارزشمند می‌کند [۴].

روش شرطی‌سازی با فشار اهرم^۵

در مدل بوئر - بروزوسکی (۱۹۹۹) به حیوان گرسنه آموزش داده می‌شود که در هنگام سکوت رفتار فشار اهرم برای دریافت غذا را متوقف کند (تصویر شماره ۲). در طول آموزش نوز پس‌زمینه پخش می‌شود و برای ایجاد توقف در فشار اهرم طی دوره‌های ۶۰ ثانیه‌ای سکوت، از شوک الکتریکی خفیف پا استفاده می‌شود. زمانی که حیوان در جریان آموزش حدود ۲۵ درصد از فشارهای اهرم را کاهش دهد شرطی‌سازی کامل تلقی می‌شود. در مرحله آزمایش شوک پا اعمال نمی‌شود و فرض بر این است که حیوان مبتلا به وزوز درکی از سکوت واقعی ندارد و در شرایط سکوت همچنان اهرم را فشار می‌دهد. آموزش می‌تواند پیش یا پس از



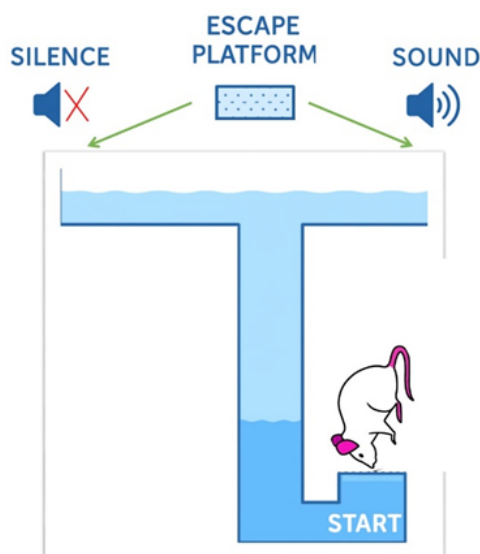
طب توانبخشی

تصویر ۲. روش شرطی‌سازی با فشار اهرم (بوئر - بروزوسکی، ۱۹۹۹)

ارزیابی وزوز با روش اجتناب فعال^۸

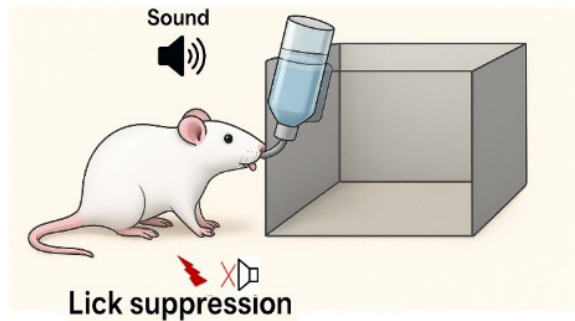
روش اجتناب فعال یک آزمون رفتاری مبتنی بر شرطی‌سازی عامل است که توسط دکتر برد می از دانشگاه جان هاپکینز توسعه یافته و تغییرات پاسخ حیوان به محرک صوتی شرطی را برای ارزیابی وزوز اندازه‌گیری می‌کند (تصویر شماره ۵). در این روش، حیوانات می‌آموزند یک صدای هشدار را با وقوع شوک یا مرتبط کنند، در حالی که سکوت ایمن تلقی شده و نیازی به اجتناب ندارد فرض اصلی این است که موش‌های مبتلا به وزوز سکوت واقعی را تجربه نمی‌کنند و وزوز جایگزین آن می‌شود؛ بنابراین هنگام ارائه صداهای مشابه وزوز پاسخ اجتنابی کاهش می‌یابد [۱۲]. حیوانات در جعبه شاتل دو اتاقه قرار می‌گیرند که حسگرهایی زیر هر محفظه برای ردیابی موقعیت آن‌ها نصب شده است. صداهایی

8. Active Avoidance



طب توانبخشی

تصویر ۴. مدل ماز آبی T



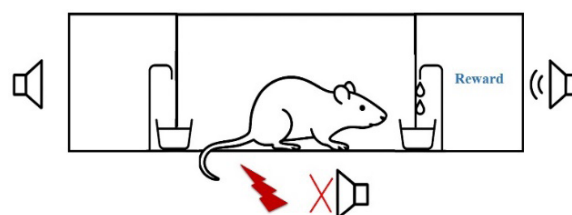
طب توانبخشی

تصویر ۱. روش شرطی‌سازی با مهار لیسیدن (جاستریاف، ۱۹۸۸)

مدل ماز آبی^۹

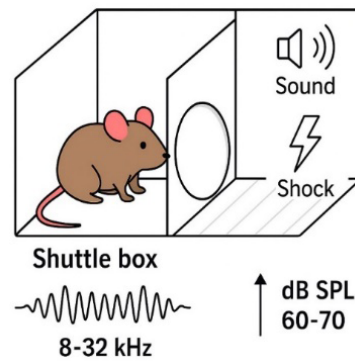
روش ماز آبی که توسط گیتون و دودای (۲۰۰۷) معرفی شد بر این اصل استوار است که حیوان آزمایشی بسته به شرایط محیطی (سکوت یا صدا) بین ۲ گزینه چپ یا راست تصمیم‌گیری می‌کند (تصویر شماره ۴). برخلاف سایر روش‌های شرطی‌سازی این روش نیاز به محرومیت آب یا غذا و شوک الکتریکی یا ندارد. در این روش از یک ماز آبی T شکل (طول بازوی شروع ۲۵ سانتی‌متر، طول ۲ بازوی جانبی ۴۰ سانتی‌متر، عرض ۱۵ سانتی‌متر، ارتفاع ۶۰ سانتی‌متر و ارتفاع آب ۲۴ سانتی‌متر) و یک سکوی فرار قابل حمل استفاده می‌شود. حیوان آزمایشی از بازوی شروع وارد آب ۲۱ درجه سلسیوس می‌شود. سکوی فرار (قطر سانتی‌متر ۱۲ و ارتفاع ۲۳ سانتی‌متر) هنگام ارائه صدا در سمت راست و هنگام سکوت در سمت چپ قرار می‌گیرد. در مرحله شرطی‌سازی به حیوان آموزش داده می‌شود که در حضور تون‌های خالص پیوسته (۴۵ دسی‌بل) و یا سکوت به سمت کدام بازو برود. آموزش به مدت ۳ روز، ۱ جلسه در روز و هر جلسه شامل ۱۲ آزمایش (۳ آزمایش با صدا و ۳ آزمایش در سکوت، هر کدام ۲ بار) انجام می‌شود. ۲ شاخص اصلی برای سنجش شرطی‌سازی در طول آموزش؛ زمان رسیدن به سکو (میانگین در طول ۱۲ آزمایش هر جلسه) و تصمیم صحیح (درصد پاسخ‌های صحیح در طول ۱۲ تصمیم در ۱ جلسه) هستند. پس از تثبیت آموزش، وزوز القا می‌شود و حیوان در بازوی شروع قرار می‌گیرد. در مرحله آزمایش سکوی فرار حذف می‌شود و ارزیابی در شرایط سکوت انجام می‌گیرد. انتظار می‌رود حیوان مبتلا به وزوز زمان بیشتری را در بازوی راست بگذراند. مشابه زمانی که صدا در محیط وجود دارد [۱۱].

7. T- (T-Water Maze Model)



طب توانبخشی

تصویر ۳. روش شرطی‌سازی انتخابی دو گزینه‌ای چپ / راست



تصویر ۵. ارزیابی وزوز با روش اجتناب فعال

طب توانبخشی

فراهم می‌کند و اندازه‌گیری رفتار گسسته برو-نرو تغییرات ناشی از وزوز را پایدارتر نشان می‌دهد. پس از القای وزوز سکوت واقعی پوشانده شده و پاسخ اجتنابی کاهش می‌یابد. به علاوه، از آنجاکه شوک پا قابل اجتناب است سطح کلی کورتیکواستروئید را افزایش نمی‌دهد که این ویژگی روش اجتناب فعال را به ابزاری دقیق و قابل اعتماد برای ارزیابی وزوز و اثر درمان‌ها تبدیل می‌کند [۱۷].

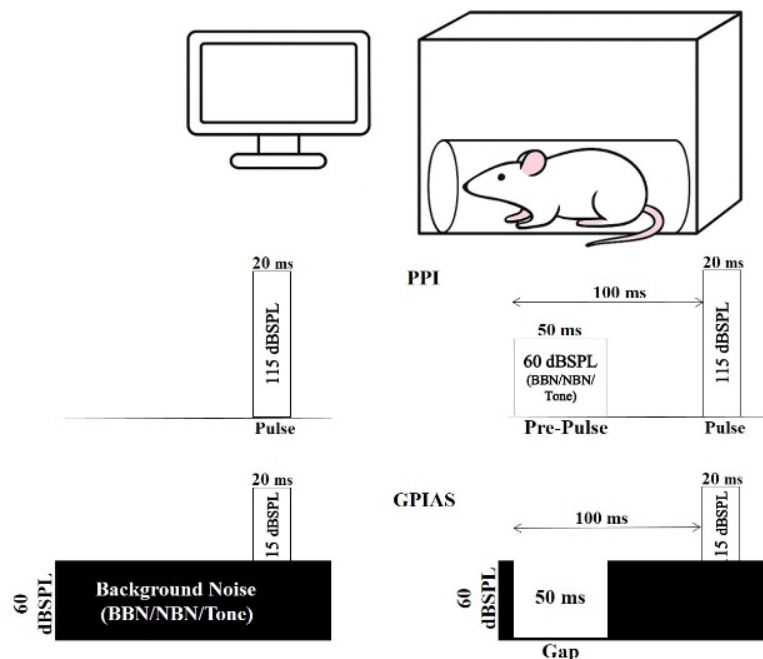
روش شرطی‌سازی با پاداش مایع^۱

روتیگر و همکاران (۲۰۰۳) با هدف کاهش استرس و جلوگیری از محرومیت حیوان از آب و غذا مدلی بر پایه پاداش مثبت برای ارزیابی وزوز در موش‌ها معرفی کردند. در این روش به‌جای اعمال محرکات آزاردهنده یا محدودیت‌های فیزیولوژیکی از ارائه پاداش

فرکانس ۸-۳۲ کیلوهرتز و شدت ۶۰-۷۰ دسی‌بل ارائه می‌شود. در ابتدای هر جلسه یک دوره عادت‌پذیری ۵ دقیقه‌ای وجود دارد که طی آن حیوان می‌تواند آزادانه بین ۲ اتاق حرکت کند. سپس به مدت ۱۵ ثانیه به‌طور مداوم صداهایی را می‌شنود و باید ظرف ۵ ثانیه پس از شروع صدا به اتاق دیگر برود تا از شوک در امان بماند. اگر حیوان قادر به جابه‌جایی نباشد ارائه شوک و تون پس از ۱۵ ثانیه ارائه صدا (۱۰ ثانیه شوک) متوقف می‌شود. فواصل بین آزمایش‌ها به‌طور تصادفی از ۲۰ تا ۳۰ ثانیه متغیر است. جلسات معمولاً ۴۵ دقیقه طول می‌کشند و معیار موفقیت شرطی‌سازی رفتار اجتنابی با دقت حداقل ۵ درصد طی ۵ روز متوالی است.

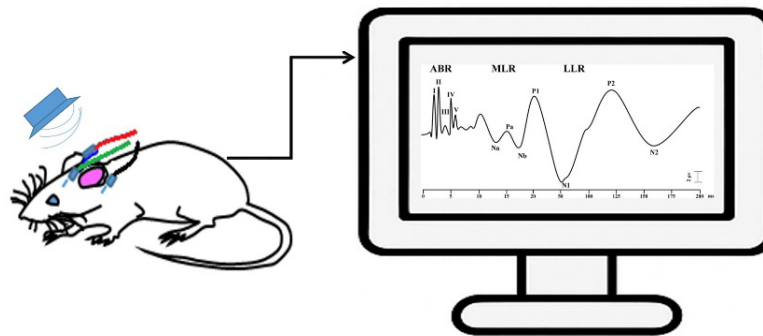
مزیت روش اجتناب فعال این است که نیازی به محرومیت غذا یا آب ندارد؛ بنابراین استرس مزمن حیوان کاهش می‌یابد. همچنین استفاده از تقویت منفی اجتناب‌پذیر امکان آموزش سریع‌تر را

9. Conditioned liquid reward procedure



طب توانبخشی

تصویر ۶. ارزیابی‌های رفتاری وزوز مبتنی بر فلکس، روش مهار پیش پالس (PPI) و مهار وقفه پیش پالس استارتل صوتی (GPIAS)



طب توانبخشی

تصویر ۷. ارزیابی پتانسیل‌های برانگیخته شنوایی. پاسخ شنوایی ساقه مغز (ABR)، پاسخ میان رس شنوایی (MLR)، پاسخ دیررس شنوایی (LLR)

تکرار آزمون و پیگیری طولانی‌مدت (برای مثال در مطالعات سالمندی یا بررسی اثر درمان‌ها) را فراهم می‌کند [۵، ۶].

آزمون‌ها در محفظه پلکسی گلس روی سکو و با مبدل پیزوالکتریک حساس در اتاقک ضدصوت ارزیابی می‌شوند. پاسخ استارتل با مبدل پیزوالکتریک ثبت و به‌صورت دیجیتال ذخیره می‌شود. در هر دو زیرآزمون از انفجار ۲۰ میلی‌ثانیه‌ای نویز سفید با شدت ۱۱۵ دسی‌بل به‌عنوان محرک استارتل استفاده می‌شود. هر جلسه با ۲ دقیقه دوره عادت‌پذیری شروع و با ۲ آزمایش محرک استارتل پیگیری می‌شود تا پاسخ استارتل باثبات‌تر اندازه‌گیری شود. برای تحلیل، نسبت دامنه رفلکس استارتل در شرایط بدون نشانگر و با نشانگر (پیش‌پالس یا وقفه در نویز زمینه) محاسبه می‌شود و به‌عنوان نسبت مهار گزارش می‌شود [۵، ۶].

مهار پیش‌پالس

در طول آزمون مهار پیش‌پالس محرک زمینه سکوت است و سیگنال پیش‌پالس می‌تواند نویز سفید، نویز باند باریک یا تون خالص با شدت ۶۰ دسی‌بل و مدت ۵۰ میلی‌ثانیه باشد (تصویر شماره ۶). محرک پیش‌پالس با احتمال ۵۰ درصد در فاصله زمانی ۱۰۰ میلی‌ثانیه قبل از محرک استارتل ارائه می‌شود تا اطمینان حاصل شود حیوان آن را درک می‌کند. استفاده از تون خالص امکان بررسی آستانه شنوایی در فرکانس‌های مختلف را فراهم می‌کند. اگر حیوان سیگنال پیش‌پالس را بشنود، آن را به‌عنوان نشانه‌ای از ارائه محرک استارتل تفسیر کرده و پاسخ رفلکسی به محرک استارتل کاهش می‌یابد. در مقابل اگر پیش‌پالس ارائه نشود یا توسط حیوان شنیده نشود پاسخ رفلکسی بزرگی به محرک استارتل مشاهده می‌شود [۵، ۶].

مهار وقفه پیش‌پالس استارتل صوتی

آزمون مهار وقفه پیش‌پالس استارتل صوتی با ارائه نویز سفید، نویز باند باریک یا تون خالص ممتد در شدت ۶۰ دسی‌بل انجام می‌شود. در ۵۰ درصد آزمایش‌ها یک وقفه به مدت ۵۰ میلی‌ثانیه حدود ۱۰۰ میلی‌ثانیه پیش از شروع محرک استارتل ارائه

ماید (آب حاوی ۳ درصد ساکارز) در پاسخ به محرک صوتی استفاده شد. در طول آموزش نویز سفید با شدت ۷۰ دسی‌بل به‌عنوان محرک ارائه می‌شد و در زمان وجود نویز حیوان با دسترسی به آب قند پاداش دریافت می‌کرد. در مقابل دوره‌های سکوت بدون پاداش بودند. شاخص اصلی تلاش حیوان برای دسترسی به پاداش مایع بود که از طریق حسگرهای نوری (برای ثبت حرکات و تلاش حیوان جهت نوشیدن) پایش می‌شد. مدت آموزش معمولاً ۳۰ تا ۶۰ دقیقه در روز و ۵ روز در هفته بود و پس از تثبیت رفتار شرطی برای القای وزوز به حیوان دارو داده می‌شد. فرض بر این بود که حیوان مبتلا به وزوز حتی در شرایط سکوت نیز برای دسترسی به پاداش تلاش می‌کند زیرا وزوز به‌صورت درونی به‌عنوان نشانه‌ای شنوایی تعبیر می‌شود که یادآور حضور نویز و امکان دریافت پاداش است [۱۳].

ارزیابی‌های رفتاری مبتنی بر رفلکس

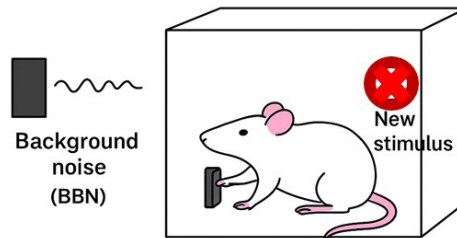
ترنر و همکاران مدلی برای ارزیابی وزوز در حیوانات آزمایشگاهی معرفی کردند که مبتنی بر رفلکس استارتل صوتی بود و شامل ۲ زیرآزمون مهار پیش‌پالس^{۱۰} و مهار وقفه پیش‌پالس استارتل صوتی^{۱۱} می‌شود (تصویر شماره ۶). رفلکس استارتل در همه پستانداران وجود دارد و با انقباض عضلات پس از صداهای ناگهانی و شدید ایجاد می‌شود و می‌توان آن را با ارائه محرک پیش‌پالس یا وقفه سکوت در نویز پس‌زمینه تضعیف کرد [۶]. نسخه اصلی بر پایه رفلکس کل بدن بود، اما برای افزایش دقت و کاهش عادت‌پذیری در جوندگان از نشانگرهایی برای ثبت حرکات رفلکسی لاله گوش در خوکچه هندی و پشت و دم در موش‌ها استفاده شد [۱۴].

این روش برخلاف آزمون‌های شرطی‌سازی نیاز به آموزش طولانی، محرومیت از غذا یا آب ندارد و وابستگی کمتری به یادگیری، حافظه و انگیزه حیوان دارد. مزیت اصلی آن غربالگری سریع کم‌شنوایی و وزوز در تعداد زیادی حیوان است و امکان

10. Pre Pulse Inhibition (PPI)

11. Gap Pre-Pulse Inhibition Acoustic Startle Reflex (GPIAS)

Vigilance



تصویر ۸. ارزیابی توجه هوشیارانه شنوایی

طب توانبخشی

که امکان بررسی الگوهای پویای فعالیت عصبی و تغییرات ساختاری مرتبط با القای وزوز را فراهم می‌کنند. مقایسه داده‌های قبل و بعد از القای وزوز یا بین گروه‌های کنترل و آزمایش تغییرات عصبی مرتبط با این پدیده را آشکار می‌کند [۱۷-۱۵]. هدف اصلی این مدل‌ها شناسایی فعالیت‌های شبه‌شنوایی در غیاب محرک خارجی است. یکی از شاخص‌های معتبر در این زمینه افزایش شلیک خودبه‌خودی نورون‌ها در مسیر شنوایی است که الگوی تحریک ناشی از صدا را تقلید می‌کند. چنین مدل‌هایی نواحی درگیر، ویژگی‌های زمانی و فرکانسی پاسخ‌ها و تغییرات پلاستیسیتهی سیناپسی را مشخص می‌کنند [۱۷-۱۵]. با این حال نبود شواهد مستقیم از تجربه ادراکی وزوز در حیوانات استفاده از مدل‌های رفتاری مکمل را برای تأیید یافته‌های فیزیولوژیک ضروری می‌کند. همچنین تصویربرداری عصبی به تجهیزات گران‌قیمت، بی‌حرکت نگه داشتن حیوان و تحلیل داده‌های پیچیده نیاز دارد.

پتانسیل‌های برانگیخته شنوایی^{۱۲} از ابزارهای پرکاربرد برای ارزیابی تغییرات عملکردی مسیر شنوایی در وزوز (به‌ویژه وزوز ناشی از سالیسیلات) هستند. این روش‌ها امکان بررسی تغییرات آستانه، دامنه و نهفتگی پاسخ‌ها از حلقه تا قشر شنوایی را فراهم می‌کنند (تصویر شماره ۷) و شواهد عینی در کنار آزمون‌های رفتاری ارائه می‌دهند [۲].

در ثبت پتانسیل‌های برانگیخته شنوایی معمولاً از ۳ الکتروود سوزنی زیرجلدی در ورتکس و پشت لاله‌های گوش استفاده می‌شود. محرک کلیک یا تون‌برست (۴ تا ۳۲ کیلوهرتز) با شدت ۸۰ دسی‌بلی ارائه می‌شوند (تصویر شماره ۷). برای تعیین آستانه، شدت محرک در گام‌های ۱۰ دسی‌بلی کاهش می‌یابد تا پایین‌ترین سطحی که پاسخ تکرارپذیر ایجاد می‌کند. داده‌ها به‌صورت آنالین یا آفلاین تحلیل می‌شوند و معمولاً ثبت پس از بیهوشی با کتامین / زایلازین انجام می‌گیرد. اگرچه در برخی مطالعات از محدودکننده‌های حرکتی نیز استفاده شده است [۲، ۷].

می‌شود (تصویر شماره ۶). اگر حیوان این وقفه را شناسایی کند دامنه پاسخ استارتل کاهش می‌یابد. کاهش مهار پس از القای وزوز، بازتاب درک وزوز توسط حیوان است؛ زیرا وزوز که از نظر کیفی شبیه نویز پس‌زمینه است وقفه را پوشش داده و مهار کاهش می‌یابد. بنابراین در حیوانات مبتلا به وزوز وقفه به‌عنوان هشدار عمل نمی‌کند و پاسخ استارتل کاهش نمی‌یابد [۵، ۶].

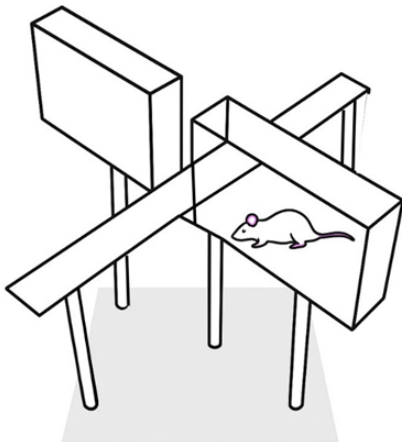
آزمون مهار پیش‌پالس هنجار نشان می‌دهد که حیوان قادر است به‌سرعت تغییر محرک را پردازش کند. با توجه به اینکه سطح شدت پیش‌پالس در مهار پیش‌پالس با نویز زمینه در مهار وقفه پیش‌پالس استارتل صوتی یکسان است وجود پاسخ در مهار پیش‌پالس سطح شنوایی مناسب برای ارزیابی مهار وقفه پیش‌پالس استارتل صوتی را تضمین می‌دهد و از این‌رو معمولاً از هر دو آزمون به‌طور هم‌زمان برای ارزیابی وزوز استفاده می‌شود. نقص در آزمون رفتاری مهار وقفه پیش‌پالس استارتل صوتی همراه با نقص در مهار پیش‌پالس می‌تواند کاهش شنوایی یا بدعملکردی پردازش زمانی را به‌عنوان منبع اصلی نقص وقفه مطرح کند. همچنین نقص مهار وقفه پیش‌پالس استارتل صوتی همراه با مهار پیش‌پالس هنجار وجود وزوز احتمالی را نشان می‌دهد. به علاوه، بهبود پاسخ آزمون مهار وقفه پیش‌پالس استارتل صوتی همراه با بهبود در پاسخ مهار پیش‌پالس شاید نشان‌دهنده وجود بیش‌شنوایی باشد [۵، ۶]. بنابراین ترکیب نتایج مهار پیش‌پالس و مهار وقفه پیش‌پالس استارتل صوتی برای تفکیک وزوز از سایر عوامل، مانند کم‌شنوایی و اختلال پردازش زمانی ضروری است.

ارزیابی عصبی وزوز

رویکردهای فیزیولوژیک و الکتروفیزیولوژیک در مدل‌های حیوانی

مدل‌های فیزیولوژیک وزوز برپایه ثبت مستقیم تغییرات فعالیت عصبی در مسیرهای محیطی و مرکزی شنوایی استوارند. این اندازه‌گیری‌ها معمولاً از طریق ثبت‌های الکتروفیزیولوژیک و در سال‌های اخیر با استفاده از روش‌های تصویربرداری عصبی پیشرفته مانند microPET، fMRI، SPECT و DTI انجام می‌شود

12. Auditory Evoked Potentials (AEP)



طب توانبخشی

تصویر ۱۰. ارزیابی اضطراب و افسردگی مدل‌های حیوانی وزوز با ماز به علاوه مرتفع

در ابتدا آزمون پاسخ شنوایی ساقه مغز عمدتاً برای بررسی آستانه شنوایی پس از مواجهه با نویز یا تزریق سالیسیلات استفاده می‌شود. در مدل سالیسیلات افزایش آستانه (معمولاً ≥ 20 dB) و بیشتر در فرکانس‌های بالا (به‌ویژه بالای ۸ کیلوهرتز) گزارش شده است. این افزایش موقتی بوده و بیشتر ناشی از اختلال عملکرد حلزونی است تا آسیب ساختاری [۷، ۲]. در مدل نویز افزایش آستانه‌ها پایدارتر و طیف فرکانسی وسیع‌تری مشاهده می‌شود که به نوع، شدت و مدت‌زمان مواجهه بستگی دارد. این تغییرات با آسیب مکانیکی یا متابولیک حلزون سازگارند [۱، ۱۸]. در سال‌های اخیر، استفاده از پاسخ شنوایی ساقه به‌عنوان شاخص عینی برای ارزیابی وزوز در مدل‌های حیوانی پیشنهاد شده است. در این روش، دامنه و نهفتگی هر موج در سطح شدتی بالا (معمولاً ۸۰ دسی‌بل) اندازه‌گیری و نسبت آن‌ها قبل و بعد از القای وزوز مقایسه می‌شود. دامنه امواج II تا V بازتابی از فعالیت یا تعدیل طبیعی مولدهای عصبی است، درحالی‌که نهفتگی این امواج بیانگر وضعیت عملکردی ساقه مغز است. در هر دو مدل سالیسیلات و نویز کاهش دامنه موج I یافته‌ای نسبتاً پایدار است که کاهش ورودی حسی و افزایش آستانه‌های شنوایی را نشان می‌دهد. در

Selective attention



طب توانبخشی

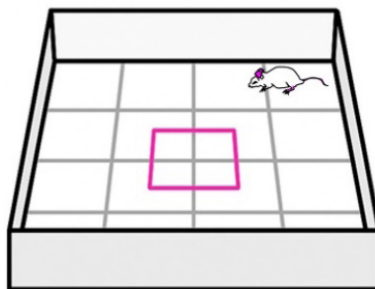
تصویر ۹. ارزیابی توجه انتخابی شنوایی

به دلیل دسترسی آسان و هزینه نسبتاً پایین، این ابزارها شرایطی ایده‌آل برای پایش فیزیولوژیک وزوز و تأیید یافته‌های رفتاری در مدل‌های حیوانی فراهم می‌آورند.

پاسخ شنوایی ساقه مغز^{۱۳}

آزمون پاسخ شنوایی ساقه مغز بخش جدایی‌ناپذیر ارزیابی‌های شنوایی در بیشتر مطالعات حیوانی است و برای تعیین آستانه شنوایی به کار می‌رود (**تصویر شماره ۷**). این آزمون مستقل از همکاری حیوان بوده، نسبت به بیهوشی حساسیت اندکی دارد و از نظر اقتصادی مقرون‌به‌صرفه است. همچنین به‌صورت فرکانس ویژه امکان ارزیابی زیر و بمی وزوز را در مدل‌های حیوانی مختلف فراهم می‌کند. این آزمون از ۵ موج تشکیل می‌شود که شاخص‌های اصلی آن شامل آستانه، دامنه و نهفتگی امواج است. موج I بیانگر فعالیت عصب شنوایی محیطی است، درحالی‌که امواج II تا V از یک یا چند مولد عصبی، از جمله هسته حلزونی شکمی، کمپلکس زیتونی فوقانی، لمنیسکوس جانبی، کولیکولوس تحتانی و جسم زانویی داخلی منشأ می‌گیرند. البته با توجه به تفاوت اندازه سر در گونه‌های مختلف، محل دقیق مولد امواج مرکزی ممکن است اندکی متفاوت باشد. از این‌رو تحلیل امواج پاسخ شنوایی ساقه مغز امکان بررسی همبستگی‌های عصبی وزوز را از عصب شنوایی تا مغز میانی فراهم می‌کند [۷، ۲، ۱].

13. Auditory Brainstem Response (ABR)



طب توانبخشی

تصویر ۱۱. ارزیابی اضطراب و افسردگی و رفتارهای اجتماعی مدل‌های حیوانی وزوز با میدان باز

N1-P1 افزایش و دامنه N1-P2 کاهش نشان می‌دهد. این نتایج بیانگر الگویی متمایز از تغییرات نسبت به پاسخ شنوایی ساقه مغز و پاسخ‌های میان‌رس شنوایی هستند و می‌توانند بازتابی از افزایش برانگیختگی قشری یا تغییرات در پلاستیسیته عصبی باشند. افزایش نهفتگی N1 همراه با افزایش دامنه P1-N1 نشان‌دهنده کاهش توانایی فیلتر محرک‌های غیرمرتبط و افزایش بار اطلاعاتی پردازش شده است؛ پدیده‌ای که با گزارش‌های ذهنی افراد مبتلا به وزوز گوش همخوانی دارد [۲].

باتوجه به اینکه در اغلب مطالعات الکتروفیزیولوژی شنوایی، از سالیسیلات برای القای وزوز استفاده شده است، تدوین یک پروتکل استاندارد جهانی برای ثبت پاسخ‌های الکتروفیزیولوژیک شنوایی و کار با مدل‌های حیوانی، چه در مدل‌های القایی مبتنی بر سالیسیلات و چه نوز، برای تحقیقات آینده ضروری به نظر می‌رسد.

ارزیابی جنبه‌های شناختی و احساسی وزوز در مدل‌های حیوانی

وزوز برای بسیاری از بیماران صرفاً یک تجربه شنوایی نیست، بلکه پدیده‌ای چندوجهی با ابعاد شناختی و احساسی قابل توجه است. افرادی که از وزوز شکایت دارند، اغلب پیامدهای منفی آن را بر کیفیت زندگی، خلق‌وخو، خواب، عملکرد اجتماعی و سلامت عمومی گزارش می‌کنند. در میان آنان، برخی واکنش‌های عاطفی شدیدی نظیر اضطراب، افسردگی، تحریک‌پذیری، احساس درماندگی یا افزایش استرس را تجربه می‌کنند [۳، ۱۹-۲۱].

اگرچه حذف کامل وزوز هدف نهایی بسیاری از رویکردهای درمانی است، اما دستیابی به آن برای همه بیماران امکان‌پذیر نیست. از این‌رو درک عمیق‌تر از سازوکارهای عصبی و شناختی زمینه‌ساز واکنش‌های عاطفی نامطلوب اهمیت ویژه‌ای دارد. وزوز را می‌توان به‌عنوان تجربه‌ای شناختی عاطفی در نظر گرفت که شدت و ادراک آن توسط فرایندهای توجهی و هیجانی تعدیل می‌شود. مطالعه دقیق این فرایندها در مدل‌های حیوانی وزوز نه تنها به روشن شدن سازوکارهای نوروبیولوژیک دخیل در آن کمک می‌کند، بلکه می‌تواند مسیر توسعه درمان‌های هدفمند، از جمله مداخلات دارویی یا رویکردهای شناختی رفتاری را برای کاهش واکنش‌های منفی نسبت به وزوز هموار کند [۱۹، ۲۰].

ارزیابی توجه هوشیارانه شنوایی در مدل‌های حیوانی^{۱۶}

مدل‌های شرطی‌سازی عامل و تکالیف رفتاری فعال به پژوهشگران اجازه می‌دهند تا پاسخ حیوان به محرکات شنوایی را در شرایط کنترل شده ارزیابی و عملکرد توجهی او را تحلیل کنند. ارزیابی توجه هوشیارانه اهمیت ویژه‌ای دارد؛ زیرا نقایص توجهی می‌توانند توضیح دهند که چرا وزوز در برخی افراد به‌صورت یک

مدل نویری کاهش دامنه تمام امواج پاسخ شنوایی ساقه مغز مشاهده شده است که نشان‌دهنده آسیب گسترده‌تر مسیرهای شنوایی است [۱، ۲، ۷]. در مقابل، در مدل سالیسیلات کاهش نهفتگی و افزایش نسبت دامنه امواج پاسخ شنوایی ساقه مغز در فرکانس‌های بالا (۶ تا ۲۴ کیلوهرتز) گزارش شده است. تغییرات به‌ویژه در محدوده ۱۶ کیلوهرتز مشخص‌تر هستند که احتمالاً با زیر و بمی وزوز در جوندگان مرتبط است [۲، ۷]. این تغییرات را نمی‌توان به کاهش ورودی حسی نسبت داد؛ زیرا در چنین شرایطی انتظار می‌رود نهفتگی افزایش یابد. از این‌رو کاهش نهفتگی امواج مرکزی احتمالاً بیانگر جبران یا تحریک بیش‌ازحد مدارهای عصبی مرکزی مرتبط با وزوز است. برخلاف اغلب اختلالات شنوایی که با افزایش نهفتگی همراه‌اند؛ این یافته نشان‌دهنده افزایش هم‌زمانی و فعالیت نورونی در مسیرهای شنوایی ساقه مغز پس از القای وزوز ناشی از سالیسیلات است [۷].

پاسخ‌های میان‌رس شنوایی^{۱۴}

پاسخ‌های میان‌رس شنوایی بلافاصله پس از پاسخ‌های ساقه مغز شنوایی ظاهر می‌شوند (تصویر شماره ۷). هر چند هر دو نوع پاسخ با انتقال حس شنوایی در ارتباط‌اند، اما پاسخ‌های میان‌رس شنوایی بیشتر بیانگر جنبه‌های پردازش شنوایی است. این پتانسیل‌ها حدود ۱۰ تا ۵۰ میلی‌ثانیه پس از ارائه محرک کلیک ثبت می‌شوند و شاخصی از عملکرد تالاموس شنوایی و نواحی قشری اولیه به شمار می‌روند. شاخص‌های پاسخ‌های میان‌رس شنوایی شامل نهفتگی امواج Na، Pa، Nb و دامنه قله‌به‌قله Pa-Na و Pa-Nb هستند. مطالعه کاسکاندا و همکاران نشان داد پس از القای وزوز ناشی از سالیسیلات، نهفتگی امواج Na، Pa و Nb کاهش می‌یابد در حالی که نسبت دامنه امواج تغییر معناداری نشان نمی‌دهد [۲]. نهفتگی امواج پاسخ‌های میان‌رس شنوایی برانگیخته‌شده با محرک کلیک الگویی متفاوت با پاسخ شنوایی ساقه مغز دارد و به نظر می‌رسد تغییرات مشاهده‌شده در این دو نوع پاسخ مستقل از یکدیگر باشند [۲].

پاسخ‌های دیررس شنوایی^{۱۵}

پاسخ‌های دیررس شنوایی بازتابی از فعالیت قشری و فرایندهای سطح بالای پردازش شنوایی هستند. شاخص‌های مورد استفاده برای ارزیابی پاسخ‌های دیررس شنوایی شامل نهفتگی امواج P1، P2، N1 و N2 و دامنه‌های قله‌به‌قله P1-N1، N1-P2 و P2-N2 هستند (تصویر شماره ۷). براساس یافته‌های کاسکاندا و همکاران پس از القای وزوز ناشی از سالیسیلات نهفتگی امواج P1 و N1 افزایش و نهفتگی امواج P2 و N2 کاهش می‌یابد. همچنین دامنه

14. Middle Latency Response (MLR)

15. Late Latency Response (LLR)

16. Auditory Vigilance

صوتی روشن می‌شود و تا زمان ضربه بینی (یا برای مدت ۱۰ ثانیه) روشن می‌ماند. پس از انتخاب صحیح حیوان، چراغ‌های روزنه خاموش و سینی غذا روی دیوار مقابل روشن می‌شود و وجود غذا نشان داده می‌شود. در صورت پاسخ نادرست، واکنش زودرس یا عدم پاسخ، دوره استراحت ۱۰ ثانیه‌ای اعمال می‌شود تا از پاسخ‌های تصادفی جلوگیری شود [۲۰]. هر جلسه حدود ۶۰ دقیقه طول می‌کشد و شامل ۱۵۰ تا ۲۰۰ آزمایش با فواصل ۶ تا ۱۴ ثانیه‌ای است. عملکرد حیوان براساس دقت تشخیص، زمان واکنش و تعداد خطاها ارزیابی می‌شود. معیار کلیدی توانایی حیوان در تمایز بین محرک استاندارد و محرک جدید است که نیازمند سطح بالایی از توجه انتخابی شنوایی است [۲۰].

به‌طور خلاصه می‌توان گفت توجه هوشیارانه با واکنش سریع حیوان به تغییرات غیرمنتظره صدا در زمینه‌ای آشنا سنجیده می‌شود. درحالی‌که توجه انتخابی با توانایی حیوان در تفکیک نشانه‌های شنوایی مشابه، ولی با تفاوت جزئی (وجود یا عدم وجود یک تون خاص) ارزیابی می‌شود.

آزمون اضطراب

برای ارزیابی اضطراب و رفتارهای مرتبط با افسردگی یا درماندگی آموخته‌شده در حیوانات معمولاً از ماز به علاوه مرتفع^{۲۲} و میدان باز^{۲۳} استفاده می‌شود [۲۱].

ماز به علاوه مرتفع شامل ۲ بازوی باز و ۲ بازوی بسته (به طول ۵۰ سانتی‌متر، عرض ۱۰ سانتی‌متر و پایه‌های ۵۰ سانتی‌متر) است. بازوهای بسته از ۳ طرف با دیوار ۴۰ سانتی‌متر محصور شده‌اند (تصویر شماره ۱۰). در شروع آزمایش، موش در مرکز ماز در محل اتصال بازوها رو به ۱ بازوی باز قرار داده می‌شود. فعالیت حیوان به مدت ۵ دقیقه ثبت و به‌صورت آنلاین تحلیل می‌شود. معیارهای پاسخ درصد ورود به بازوهای باز، درصد زمان توقف در بازوهای باز، درصد مسافت طی شده در بازوهای باز، تعداد کل ورود به بازوها، کل زمان توقف در بازوها و کل مسافت طی شده است. تمایل حیوان به حضور در بازوهای بسته نشان‌دهنده سطح اضطراب بالاتر است [۲۱].

آزمایش میدان باز میزان اکتشاف و واکنش حیوان به محیط جدید را اندازه‌گیری می‌کند (تصویر شماره ۱۱)؛ اضطراب معمولاً فعالیت اکتشافی را کاهش می‌دهد. حیوان نیم‌ساعت قبل از آزمایش در قفس خود در اتاق آزمایش کم‌نور قرار می‌گیرد تا با محیط سازگار شود. میدان باز شامل یک وان پلاستیکی با دوربین نصب‌شده در مرکز است. حیوان در گوشه پایین سمت چپ رها می‌شود و رفتار آن به مدت ۳ دقیقه فیلم‌برداری و به‌صورت آنلاین تحلیل می‌شود. ردیابی مرکز بدن حیوان با مقایسه رنگ

صدای پس‌زمینه بی‌اهمیت باقی می‌ماند، درحالی‌که در دیگران به تجربه‌ای آزردهنده و ناتوان‌کننده تبدیل می‌شود [۲۰]. در یکی از روش‌های متداول پس از القای وزوز و پایان آزمون رفتاری، حیوانات تحت یک پروتکل آموزشی مبتنی بر فشار اهرم قرار می‌گیرند. در این پروتکل حیوان با فشار دادن اهرم در حضور نویز باند پهن (۶۰ دسی‌بل) پاداش غذایی دریافت می‌کند. در طول آزمایش به‌طور تصادفی صدای پس‌زمینه برای مدت کوتاهی قطع می‌شود (شرط V1) یا یک محرک تون خالص ۲۰ کیلوهرتز ارائه می‌شود (شرط V2). در شرایط جدید غذا در دسترس نیست و حیوان باید با توقف فشار اهرم به تغییر صوتی واکنش نشان دهد، اما برای توقف پاسخ از شوک الکتریکی استفاده نمی‌شود. رفتار حیوان در طول ۱۲۰ دوره ۳۰ ثانیه‌ای ثبت می‌شود. ۱۰ دوره شامل محرک V1 و ۱۰ دوره شامل V2 است که به‌صورت تصادفی و با فاصله بیش از ۱ دقیقه رخ می‌دهند. تغییرات فشار اهرم در بازه‌های زمانی یک‌ثانیه‌ای (به‌ویژه در ۴ ثانیه نخست پس از تغییر صدا) تحلیل می‌شود. سرعت و دقت توقف فشار اهرم شاخصی از میزان توجه هوشیارانه حیوان است و برای ترسیم توابع انتقال پاسخ به کار می‌رود. فرض بر این است که حیوانات با سطح توجه بالاتر تغییرات صوتی را سریع‌تر و قاطع‌تر تشخیص داده و پاسخ خود را متوقف می‌کنند [۲۰]. این رویکرد که به‌صورت شماتیک در تصویر شماره ۸ نشان داده شده است، امکان بررسی تعامل میان توجه هوشیارانه، ادراک وزوز و واکنش‌های عاطفی ناشی از صدا را در مدل‌های حیوانی فراهم می‌کند.

ارزیابی توجه انتخابی شنوایی در مدل حیوانی^{۱۷}

توجه انتخابی در حیوانات با استفاده از محفظه‌های چندگزینه اصلاح‌شده^{۱۸} در محیط‌های صوتی کنترل‌شده ارزیابی می‌شود. در این پروتکل تکلیف رفتاری دو گزینه‌ای طراحی شده است که حیوان باید به نشانه‌های شنوایی دقیق توجه کند [۲۰].

۲ نوع محرک در این آزمون استفاده می‌شود (تصویر شماره ۹). محرک استاندارد^{۱۹} که قطاری از ۵ نویز باند پهن (به‌مدت ۲۰۰ میلی ثانیه) در سطح شدت ۶۰ دسی‌بل با فاصله سکوت ۱۰۰ میلی ثانیه است و محرک جدید^{۲۰} که مشابه محرک استاندارد است با این تفاوت که یکی از ۵ جزء محرک به‌صورت تصادفی با ۱ تون خالص ۱۶ کیلوهرتز یا ۲۰ (به‌مدت ۲۰۰ میلی ثانیه) در سطح شدت ۶۰ دسی‌بل جایگزین می‌شود. پاسخ صحیح ضربه بینی^{۲۱} به روزنه سمت راست برای محرک استاندارد و روزنه سمت چپ برای محرک جدید است که منجر به دریافت غذا به‌عنوان پاداش می‌شود. هر دو روزنه بلافاصله پس از هر نشانه

17. Auditory Selective Attention
18. Choice Serial Reaction Time Chamber
19. Standard stimulation
20. Oddball stimulation
21. Nose poke

22. Elevated Plus Maze (EPM)
23. Open Field

بدن با پس‌زمینه انجام می‌شود. معیارهای سنجش شامل تعداد ورود به مناطق مختلف، زمان توقف و مسافت طی شده در محیط کلی و منطقه مرکزی میدان است [۲۱].

ارزیابی رفتارهای اجتماعی^{۲۴}

رفتارهای اجتماعی و میزان پرخاشگری و خشونت در حیوانات به‌عنوان شاخص‌هایی برای سنجش خلق‌وخو مورد استفاده قرار می‌گیرند. این رفتارها از طریق تعامل حیوان مورد آزمایش با یک موش ناآشنا و هم‌سن اندازه‌گیری می‌شوند. حیوانات پیش از القای وزوز یا مداخلات درمانی و پس از آن مورد ارزیابی قرار می‌گیرند [۱۹، ۳].

ارزیابی‌های رفتاری در دستگاه میدان باز و در ۲ روز مجزا انجام می‌شوند. در روز اول یا روز آموزش، نیم‌ساعت قبل از ارزیابی حیوان برای خوگیری به اتاق ارزیابی منتقل می‌شود. سپس از یک گوشه دستگاه میدان باز وارد می‌شود و به مدت ۳ دقیقه برای آشنایی با محیط آزادانه در دستگاه حرکت می‌کند. بعد از ۳ دقیقه حیوان از دستگاه خارج و به قفس بازگردانده می‌شود. زمان آغاز ارزیابی و ناحیه ورود برای تمام حیوانات ثابت است. در روز دوم حیوان بار دیگر نیم ساعت قبل از ارزیابی وارد اتاق آزمون می‌شود با این تفاوت که از قبل یک رت هم‌جنس، هم‌سن، هم‌وزن، ناآشنا و دست‌نرزی نشده درون دستگاه قرار داده شده بود. رفتار حیوان به مدت ۲۰ دقیقه توسط دوربین ثبت و با نرم‌افزار تحلیل می‌شود. در صورت استفاده از حیوان جنس مخالف، تعاملات با جنس مخالف نیز قابل‌اندازه‌گیری است. معیارهای ارزیابی رفتار اجتماعی، شامل تعداد و مدت‌زمان بو کردن بدن شریک، تعداد و مدت‌زمان کلی دنبال کردن شریک، تعداد و مدت‌زمان کلی نوازش شریک، تعداد خزیدن روی / زیر شریک و تعداد رفتارهای کشمکش گونه با شریک است. شاخص‌های پرخاشگری و خشونت شامل تعداد گاز گرفتن شریک، تعداد حمله به شریک، تأخیر زمانی تا اولین حمله، مدت‌زمان کلی درگیری و دعوا، تعداد مشت زدن یا با کف دست زدن به بدن شریک و تعداد زخم‌های ایجاد کرده در بدن شریک است [۳، ۱۹، ۲۱]. این رویکرد امکان سنجش دقیق تغییرات خلق‌وخو و واکنش‌های اجتماعی حیوانات در پاسخ به وزوز یا مداخلات درمانی را فراهم می‌کند.

بحث

ارزیابی وزوز در مدل‌های حیوانی یکی از چالش‌برانگیزترین حوزه‌های پژوهش علوم اعصاب شنوایی است، زیرا ماهیت ذهنی و درونی این پدیده تشخیص آن را در غیاب گزارش ذهنی دشوار می‌کند. مرور مطالعات ۳ دهه گذشته نشان می‌دهد هیچ روش واحدی تاکنون به‌عنوان استاندارد طلایی برای ارزیابی وزوز در حیوانات معرفی نشده است، اما ترکیب آزمون‌های رفتاری،

الکتروفیزیولوژیک و شناختی عاطفی می‌تواند تصویری جامع‌تر از سازوکارهای زیربنایی این اختلال فراهم آورد.

مدل‌های رفتاری مبتنی بر شرطی‌سازی نخستین ابزارهای مؤثر برای نمایش وزوز در حیوانات بودند [۴، ۱۹]. این مدل‌ها با وجود توانایی در بازنمایی ابعاد ادراکی و عاطفی وزوز، به دلیل نیاز به دوره‌های آموزشی طولانی، محرومیت از آب و غذا و تأثیرپذیری زیاد از وضعیت انگیزشی و استرس حیوان محدودیت‌های زیادی برای اجرا دارند [۸]. در مقابل، روش‌های مبتنی بر رفلکس مانند مهار وقفه پیش‌پالس استارتل صوتی با حذف نیاز به آموزش، امکان غربالگری سریع و پیگیری طولانی‌مدت را فراهم کرده‌اند [۵، ۶]. با این حال حساسیت پایین این روش‌ها به تغییرات فردی، وابستگی به سطح شنوایی پایه و نیاز به نمونه‌های زیاد از چالش‌های اصلی آن‌ها به‌شمار می‌رود [۷].

در سال‌های اخیر، ارزیابی‌های الکتروفیزیولوژیک شنوایی مانند پاسخ شنوایی ساقه مغز به‌عنوان شاخص‌های عینی‌تر در مدل‌های حیوانی وزوز مطرح شده‌اند. به‌ویژه در مدل وزوز ناشی از سالیسیلات افزایش دامنه و کاهش نهفتگی امواج مرکزی پاسخ شنوایی ساقه مغز بازتابی از تحریک بیش‌ازحد مسیرهای شنوایی مرکزی و اختلال در تعادل مهارتی تحریکی دستگاه عصبی مرکزی تلقی می‌شود [۱، ۲، ۷]. با وجود این، عدم همبستگی مستقیم میان داده‌های فیزیولوژیک و تجربه ادراکی حیوان لزوم ترکیب این روش‌ها با ارزیابی‌های رفتاری را برجسته می‌کند.

افزون بر ارزیابی‌های رفتاری و فیزیولوژیک، مطالعات اخیر به بررسی ابعاد شناختی و هیجانی وزوز در مدل‌های حیوانی پرداخته‌اند. شواهد نشان می‌دهد تغییرات در توجه شنوایی، افزایش اضطراب و کاهش تعاملات اجتماعی می‌تواند بازتابی از پیامدهای عاطفی و شناختی وزوز باشد [۳، ۱۹-۲۱]. این یافته‌ها از همگرایی مسیرهای شنوایی و لیمبیک در پردازش وزوز و واکنش‌های هیجانی به آن پشتیبانی می‌کنند. چنین داده‌هایی راه را برای طراحی مداخلات چندوجهی شامل تحریک عصب واگ، درمان‌های شناختی رفتاری و دارودرمانی هدفمند هموار می‌کنند.

در مجموع، یافته‌های مرور حاضر نشان می‌دهد پیشرفت آینده در حوزه مدل‌های حیوانی وزوز مستلزم توسعه پروتکل‌های چندسطحی و استاندارد شده است که در آن ارزیابی‌های رفتاری، الکتروفیزیولوژیک و شناختی به‌صورت مکمل مورد استفاده قرار گیرند. همچنین طراحی مدل‌هایی با حداقل استرس، قابلیت تکرار بالا و انطباق‌پذیری با شرایط انسانی می‌تواند گامی مؤثر در ترجمه نتایج آزمایشگاهی به کاربردهای بالینی باشد.

نتیجه‌گیری

مدل‌های حیوانی طی ۳ دهه گذشته نقش مهمی در تبیین سازوکارهای عصبی و رفتاری وزوز ایفا کرده‌اند و همچنان ابزار کلیدی در توسعه درمان‌های نوین محسوب می‌شوند. روش‌های رفتاری امکان بررسی وجود و ویژگی‌های ادراکی وزوز را فراهم می‌کنند. در حالی که آزمون‌های الکتروفیزیولوژیک و تصویربرداری عصبی شواهد عینی از تغییرات عملکردی در مسیر شنوایی ارائه می‌دهند. ترکیب این رویکردها می‌تواند به استانداردسازی مدل‌های وزوز، افزایش قابلیت تکرار نتایج و نیاز به حجم نمونه کمتر در مطالعات کمک کند. به علاوه، بررسی مؤلفه‌های شناختی و عاطفی وزوز در مدل‌های حیوانی می‌تواند در درک بهتر واکنش‌های روانی بیماران و طراحی درمان‌های هدفمند مؤثر از جمله مداخلات دارویی و شناختی رفتاری نقش کلیدی داشته باشد. توسعه پروتکل‌های ساده، قابل دسترس و اخلاقی برای القا و ارزیابی وزوز گام مهمی در ارتقای پژوهش‌های آینده در این زمینه خواهد بود.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مقاله یک مقاله مروری نظام‌مند / فراتحلیل است و هیچ نمونه انسانی و حیوانی ندارد.

حامی مالی

این پژوهش هیچ‌گونه کمک مالی از سازمانی‌های دولتی، خصوصی و غیرانتفاعی دریافت نکرده است.

مشارکت نویسندگان

همه نویسندگان به‌طور یکسان در مفهوم و طراحی مطالعه، جمع‌آوری و تجزیه و تحلیل داده‌ها، تفسیر نتایج و تهیه پیش‌نویس مقاله مشارکت داشتند.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

References

- [1] Domarecka E, Olze H, Szczepek AJ. Auditory Brainstem Responses (ABR) of rats during experimentally induced tinnitus: Literature review. *Brain Sciences*. 2020; 10(12):901. [DOI:10.3390/brainsci10120901] [PMID]
- [2] Castañeda R, Natarajan S, Jeong SY, Hong BN, Kang TH. Electrophysiological changes in auditory evoked potentials in rats with salicylate-induced tinnitus. *Brain Research*. 2019; 1715:235-44. [DOI:10.1016/j.brainres.2019.04.004] [PMID]
- [3] Rezapour M, Farrahzadeh M, Akbari M. Effect of acute and chronic salicylate induced tinnitus on social interactions and aggressive behaviors in male rats. *Auditory and Vestibular Research*. 2025; 34(2):178-86. [DOI:10.18502/avr.v34i2.18061]
- [4] Jastreboff PJ, Brennan JF, Coleman JK, Sasaki CT. Phantom auditory sensation in rats: An animal model for tinnitus. *Behavioral Neuroscience*. 1988; 102(6):811-22. [DOI:10.1037//0735-7044.102.6.811] [PMID]
- [5] Turner J, Larsen D, Hughes L, Moechars D, Shore S. Time course of tinnitus development following noise exposure in mice. *Journal of Neuroscience Research*. 2012; 90(7):1480-8. [DOI:10.1002/jnr.22827] [PMID]
- [6] Turner JG, Brozoski TJ, Bauer CA, Parrish JL, Myers K, Hughes LF, et al. Gap detection deficits in rats with tinnitus: A potential novel screening tool. *Behavioral Neuroscience*. 2006; 120(1):188-95. [DOI:10.1037/0735-7044.120.1.188] [PMID]
- [7] Rezapour M, Akbari M, Dargahi L, Zibaii MI, Shahbazi A. The auditory brainstem response (ABR) test, supplementary to behavioral tests for evaluation of the salicylate-induced tinnitus. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2023; 75(S 1):6-15. [DOI:10.1007/s12070-022-03117-x] [PMID]
- [8] Faraco G, Wijasa TS, Park L, Moore J, Anrather J, Iadecola C. Water deprivation induces neurovascular and cognitive dysfunction through vasopressin-induced oxidative stress. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2014; 34(5):852-60. [DOI:10.1038/jcbfm.2014.24] [PMID]
- [9] Bauer CA, Brozoski TJ, Rojas R, Boley J, Wyder M. Behavioral model of chronic tinnitus in rats. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 1999; 121(4):457-62. [DOI:10.1016/S0194-5998(99)70237-8] [PMID]
- [10] Hefner HE, Harrington IA. Tinnitus in hamsters following exposure to intense sound. *Hearing Research*. 2002; 170(1-2):83-95. [DOI:10.1016/S0378-5955(02)00343-X] [PMID]
- [11] Guitton MJ, Dudai Y. Blockade of cochlear NMDA receptors prevents long-term tinnitus during a brief consolidation window after acoustic trauma. *Neural Plasticity*. 2007; 2007:080904. [DOI:10.1155/2007/80904] [PMID]
- [12] Fabrizio-Stover EM, Nichols G, Corcoran J, Jain A, Burghard AL, Lee CM, et al. Comparison of two behavioral tests for tinnitus assessment in mice. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2022; 16:995422. [DOI:10.3389/fnbeh.2022.995422] [PMID]
- [13] Rüttiger L, Ciuffani J, Zenner H-P, Knipper M. A behavioral paradigm to judge acute sodium salicylate-induced sound experience in rats: A new approach for an animal model on tinnitus. *Hearing Research*. 2003; 180(1-2):39-50. [DOI:10.1016/S0378-5955(03)00075-3] [PMID]
- [14] Wallace MN, Berger JI, Hockley A, Sumner CJ, Akeroyd MA, Palmer AR, et al. Identifying tinnitus in mice by tracking the motion of body markers in response to an acoustic startle. *Frontiers in Neuroscience*. 2024; 18:1452450. [DOI:10.3389/fnins.2024.1452450] [PMID]
- [15] Kaltenbach JA. Tinnitus: Models and mechanisms. *Hearing Research*. 2011; 276(1-2):52-60. [DOI:10.1016/j.heares.2010.12.003] [PMID]
- [16] Brozoski TJ, Ciobanu L, Bauer CA. Central neural activity in rats with tinnitus evaluated with manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI). *Hearing Research*. 2007; 228(1-2):168-79. [DOI:10.1016/j.heares.2007.02.003] [PMID]
- [17] Lobarinas E, Sun W, Stolzberg D, Lu J, Salvi R. Human brain imaging of tinnitus and animal models. *Seminars in Hearing*. 2008; 29(4):333-49. [DOI:10.1055/s-0028-1095893] [PMID]
- [18] Singer W, Zuccotti A, Jaumann M, Lee SC, Panford-Walsh R, Xiong H, et al. Noise-induced inner hair cell ribbon loss disturbs central arc mobilization: A novel molecular paradigm for understanding tinnitus. *Molecular Neurobiology*. 2013; 47(1):261-79. [DOI:10.1007/s12035-012-8372-8] [PMID]
- [19] Rezapour M, Farrahzadeh M, Akbari M. Effectiveness of transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) on salicylate-induced tinnitus. *Neuroscience Letters*. 2024; 822:137639. [DOI:10.1016/j.neulet.2024.137639] [PMID]
- [20] Brozoski T, Wisner K, Randall M, Caspary D. Chronic sound-induced tinnitus and auditory attention in animals. *Neuroscience*. 2019; 407:200-12. [DOI:10.1016/j.neuroscience.2018.10.013] [PMID]
- [21] Lauer AM, Larkin G, Jones A, May BJ. Behavioral animal model of the emotional response to tinnitus and hearing loss. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*. 2018; 19(1):67-81. [DOI:10.1007/s10162-017-0642-8] [PMID]