

Altered listening changes the way we predict the auditory environment

Citation for published version (APA):

Brinkmann, P. (2024). *Altered listening changes the way we predict the auditory environment*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20240319pb>

Document status and date:

Published: 01/01/2024

DOI:

[10.26481/dis.20240319pb](https://doi.org/10.26481/dis.20240319pb)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

The brain forms predictions to facilitate interaction with a dynamically changing environment. Predictions are informed by sensory input and can occur across different sensory modalities and hierarchical processing levels. The main goal of this dissertation was to examine how the brain uses different degrees of stimulus (irr-)regularities and associated predictability in audition. A novel framework (**chapter 2**) reflected on the neural networks that might regulate predictive processes in tinnitus, while two empirical chapters investigated possible neural correlates of formal ('what') and temporal ('when') predictions and how manipulations of formal and temporal predictability are manifested in healthy aging (**chapter 3**) and persons with and without tinnitus (**chapter 4**).

Chapter 2 provided a review of the current literature on tinnitus. Here, the focus was on the role of the auditory thalamus (i.e., specifically the ventral medial geniculate body (vMGB)) in tinnitus. The resultant 'predictive network hypothesis' explained how changes in predictive processing might link to tinnitus. It was found that the quintessential role of the MGB in auditory processing is often disregarded when the classical and non-classical pathways are discussed. However, the MGB is a mandatory relay in both auditory pathways and therefore directly involved in the shaping of sensory signals before they reach cortical areas (Bartlett, 2013; Llinás et al., 1999). The different firing modes of neurons in the MGB (i.e., tonic vs. burst mode) likely shape how information is encoded (Sherman & Guillery, 2006). Specifically, it has been hypothesized that the intermittent burst mode may be more suited to encode information relevant for temporal predictions, while the continuous tonic mode might encode information related to formal predictions. Moreover, research investigating how the MGB might contribute to tinnitus was reviewed. It was found that in tinnitus, activity in the MGB shows increased spontaneous firing rates, decreased connections to the primary auditory cortex (PAC), and increased connections to the inferior frontal gyrus, the anterior cingulate cortex, and the posterior cerebellum. It was also elaborated on the heterogeneity of the approaches that are used to assess changes in MGB functioning in tinnitus. This was done by reviewing animal and human studies, which implemented a wide range of study designs and methodological approaches. Finally, this literature was integrated with the dual-pathway neural architecture for temporal prediction to incorporate the functioning of the different firing modes of the MGB, linking it to tinnitus and predictions (Schwartz & Kotz, 2013). The 'predictive network hypothesis' incorporates the review findings and suggests that in tinnitus, burst and

spontaneous firing in the MGB are increased (i.e., event-based processing), while tonic firing is decreased. Additionally, connections between the MGB and the PAC and non-PAC areas were decreased.

Chapter 3 reported an empirical study on how auditory predictions, or more specifically, temporal (isochronous vs. random) and formal (standard vs. deviant) predictability influence auditory processing in healthy older adults relative to younger adults. EEG activity was recorded in both groups, while participants listened to two temporally manipulated oddball sequences. The findings showed a smaller P50 amplitude in response to standard tones in the isochronous compared to the random condition. Within the random condition, the P50 amplitude for standard tones was smaller than for deviant tones. These effects were found for younger but not for older participants. Moreover, a smaller N100 response for standard compared to deviant tones was found in both younger and older adults. Further, peak latencies of the N100, P200, and P300 responses were longer in older participants. Last, an anteriorization of the P300 was observed in older adults. The P50 results indicated more efficient processing of formal and temporal predictions in younger than in older adults. This finding may suggest less efficient inhibitory processing of incoming stimuli in older adults. Similar results have previously been reported in pathologic aging (Green et al., 2015; Morrison et al., 2018). The finding of delayed N100, P200, and P300 latencies is supported by prior research that investigated auditory ERPs in healthy older adults and adults with mild cognitive impairment (Golob et al., 2007). To conclude, it was suggested that the P50 might serve as a marker of temporal predictability in younger adults.

In **chapter 4**, the paradigm adopted in **chapter 3** was extended and used to investigate persons with and without tinnitus. In addition to the formal and temporal predictions assessed in **chapter 3**, position predictions were investigated by adding paired stimuli, which have previously been used to assess classical sensory gating (SG). Therefore, the time intervals within and between stimulus pairs were modified, which allowed parallel assessment of formal, temporal, and position predictions. As previous research showed that predictive processing is altered in persons with tinnitus (Hullfish et al., 2019; Sedley et al., 2016), they were tested together with persons who did not suffer from tinnitus while matching for sex, age, and education. Previous research comparing persons with and without tinnitus indicated similar P50 responses for formal predictions (Sedley et al., 2019), impaired habituation for isochronous sequences in tinnitus (Walpurger et al., 2003), and absent group differences for SG in the Pa, P50, N100, and P200 components in very mild tinnitus (Campbell et al., 2018). The data were analyzed with a temporal

spatial principal component analysis (tsPCA) to isolate two factors that aligned with the classical P50 and N100 ERPs. Persons with and without tinnitus did not differ in their P50- and N100-like responses for position predictions. However, for formal predictions, the N100-like deviance response was smaller in the isochronous than in the random condition for persons without tinnitus, which was not the case for persons with tinnitus. For both groups, temporal regularity facilitated processing of formal predictions in the P50. These results indicated intact early SG in persons with tinnitus, although the N100 results might reflect altered selective attention toward unexpected changes in tone pitch for persons with tinnitus.

In **chapter 5**, the general discussion of this dissertation, the main findings were integrated and embedded in the concept of sensory gating and the thalamocortical dysrhythmia hypothesis. Moreover, the general discussion offers elaborations on methodological considerations and an outlook. The combined findings of this dissertation show that formal and temporal predictions in early auditory EEG responses were altered in older adults, while they seemed intact when comparing persons with and without tinnitus. In addition, classical sensory gating (i.e., assessed by position predictions) seemed intact in persons with and without tinnitus. Thus, overall, formal and temporal prediction abilities changed during aging and in persons with tinnitus, indicating altered auditory processing as indexed by early auditory components in older adults, while the experience of tinnitus might have impaired the functioning of selective auditory attention. Further, the thalamocortical dysrhythmia theory offered a valuable framework to link altered cortical and subcortical functioning to tinnitus. Next, the concept of sensory gating was discussed, leading to the suggestion of incorporating not only perception and attention but also timing. Finally, it was suggested that future research should consider a continuum of hallucinatory experiences, in which tinnitus as a form of phantom perception may lie between auditory illusions and ‘true’ hallucinations.

Nederlandse samenvatting (Dutch summary)

De hersenen maken voorspellingen om de interactie met een dynamisch veranderende omgeving te faciliteren. Voorspellingen worden geïnformeerd door zintuiglijke input en kunnen voorkomen in verschillende zintuiglijke modaliteiten en hiërarchische verwerkingsniveaus. Het hoofddoel van dit proefschrift was om te onderzoeken hoe het brein verschillende maten van stimulus (on-)regelmatigheden en bijbehorende voorspelbaarheid gebruikt in auditie. Een nieuw theoretisch kader (**hoofdstuk 2**) reflecteerde op de neurale netwerken die mogelijk voorspellende processen in tinnitus reguleren, terwijl twee empirische hoofdstukken mogelijke neurale correlaten van formele ('wat') en temporele ('wanneer') voorspellingen onderzochten en hoe manipulaties van deze formele en temporele voorspelbaarheid zich manifesteren bij gezonde ouderen (**hoofdstuk 3**) en personen met en zonder tinnitus (**hoofdstuk 4**).

Hoofdstuk 2 gaf een overzicht van de huidige literatuur over tinnitus. Hier lag de focus op de rol van de auditieve thalamus (d.w.z., specifiek de ventral medial geniculate body (vMGB)) bij tinnitus. De resulterende 'voorspellende netwerkhypothese' verklaarde hoe veranderingen in de voorspellende verwerking verband zouden kunnen houden met tinnitus. Het bleek dat de essentiële rol van de MGB in auditieve verwerking vaak wordt genegeerd wanneer de klassieke en niet-klassieke paden worden besproken. De MGB is echter een verplicht relais in beide auditieve paden en daarom direct betrokken bij het vormgeven van sensorische signalen voordat ze de corticale gebieden bereiken (Bartlett, 2013; Llinás et al., 1999). De verschillende afvuurmodi van neuronen in de MGB (tonische vs. burst-modus) bepalen waarschijnlijk hoe informatie wordt gecodeerd (Sherman & Guillery, 2006). Er wordt specifiek verondersteld dat de intermitterende burst-modus meer geschikt is om temporele voorspellingen te coderen, terwijl de continue tonische modus informatie met betrekking tot formele voorspellingen zou kunnen coderen. Bovendien werd onderzocht hoe de MGB zou kunnen bijdragen aan tinnitus. Er werd gevonden dat bij tinnitus de activiteit in de MGB een verhoogde spontane vuursnelheid vertoont, verminderde verbindingen met de primaire auditieve cortex (PAC) en sterkere verbindingen met de inferieure frontale gyrus, de anterieure cingulate cortex en het cerebellum posterior. Er werd ook ingegaan op de heterogeniteit van de benaderingen die worden gebruikt om veranderingen in MGB-functioneren bij tinnitus te beoordelen. Dit werd gedaan door dierlijke en menselijke studies te bekijken, die een breed scala aan onderzoekopzetten en methodologische benaderingen implementeerden. Tot slot werd deze literatuur geïntegreerd met de dual-pathway neurale architectuur voor temporele voorspelling om het functioneren van de verschillende afvuurmodi van de

MGB te incorporeren en te koppelen aan tinnitus en voorspellingen (Schwartz & Kotz, 2013). De 'voorspellende netwerkhypothese' omvat de bevindingen van de review en suggereert dat bij tinnitus, de burst en het spontane vuren in de MGB verhoogd zijn (d.w.z. gebeurtenis-gebaseerde verwerking), terwijl het tonische vuren verlaagd is. Bovendien zijn de verbindingen tussen de MGB en de PAC en niet-PAC gebieden verminderd.

Hoofdstuk 3 rapporteerde een empirische studie over hoe auditieve voorspellingen, of om preciezer te zijn, temporele (isochroon vs. willekeurig) en formele (standaard vs. afwijkend) voorspelbaarheid de auditieve verwerking beïnvloeden bij gezonde oudere volwassenen ten opzichte van jongere volwassenen. EEG activiteit werd opgenomen in beide groepen, terwijl deelnemers luisterden naar twee tijdelijk gemanipuleerde oddball sequenties. De bevindingen toonden een kleinere P50 amplitude in reactie op standaard tonen in de isochrone vergeleken met de willekeurige conditie. Binnen de willekeurige conditie was de P50 amplitude voor standaard tonen kleiner dan voor afwijkende tonen. Deze effecten werden gevonden bij jongere maar niet bij oudere deelnemers. Bovendien werd een kleinere N100 respons voor standaard in vergelijking tot afwijkende tonen gevonden bij zowel jongere als oudere volwassenen. Verder waren de pieklatencies van de N100, P200 en P300 reacties langer bij oudere deelnemers. Tenslotte werd een anteriorisatie van de P300 waargenomen bij oudere volwassenen. De P50 resultaten wezen op een efficiëntere verwerking van formele en temporele voorspellingen bij jongere dan bij oudere volwassenen. Deze bevinding kan duiden op een minder efficiënte remmende verwerking van binnenkomende stimuli bij oudere volwassenen. Vergelijkbare resultaten zijn eerder gerapporteerd bij pathologische veroudering (Green et al., 2015; Morrison et al., 2018). De bevinding van vertraagde N100, P200 en P300 latenties wordt ondersteund door eerder onderzoek dat auditieve ERP's onderzocht bij gezonde oudere volwassenen en volwassenen met licht cognitieve stoornissen (Golob et al., 2007). Concluderend werd gesuggereerd dat de P50 zou kunnen dienen als een marker van temporele voorspelbaarheid bij jongere volwassenen.

In **hoofdstuk 4** werd het paradigma uit **hoofdstuk 3** uitgebreid en gebruikt om personen met en zonder tinnitus te onderzoeken. Naast de formele en temporele voorspellingen die in hoofdstuk 3 werden bekeken, werden positievoorspellingen onderzocht door gepaarde stimuli toe te voegen, die eerder werden gebruikt om klassieke sensory gating te beoordelen. Daarom werden de tijdsintervallen binnen en tussen de stimulusparen aangepast, wat een parallelle beoordeling van formele, temporele en positievoorspellingen mogelijk maakte. Omdat eerder onderzoek aantoonde dat de voorspellende verwerking veranderd is bij personen met tinnitus (Hullfish et al., 2019; Sedley et al., 2016),

werden ze samen getest met personen die geen last hadden van tinnitus, en werden ze gematched voor geslacht, leeftijd en opleiding. Eerder onderzoek waarin personen met en zonder tinnitus werden vergeleken, wees op vergelijkbare P50-responsen voor formele voorspellingen (Sedley et al., 2019), verminderde gewenning aan isochrone sequenties bij tinnitus (Walpurger et al., 2003) en afwezige groepsverschillen voor SG in de Pa-, P50-, N100- en P200-componenten bij zeer milde tinnitus (Campbell et al., 2018). De data werden geanalyseerd met een temporal spatial principal component analysis (tsPCA) om twee factoren te isoleren die overeenkwamen met de klassieke P50 en N100 ERPs. Personen met en zonder tinnitus verschilden niet in hun P50- en N100-achtige responsen voor positievoorspellingen. Echter, voor formele voorspellingen was de N100-achtige afwijkingsrespons kleiner in de isochrone dan in de willekeurige conditie voor personen zonder tinnitus, wat niet het geval was voor personen met tinnitus. Voor beide groepen vergemakkelijkt de temporele regelmaat de verwerking van formele voorspellingen in de P50. Deze resultaten wijzen op een intacte vroege SG bij personen met tinnitus, hoewel de N100 resultaten een veranderde selectieve aandacht voor onverwachte veranderingen in toonhoogte kunnen weerspiegelen bij personen met tinnitus.

In **hoofdstuk 5**, de algemene discussie van dit proefschrift, werden de belangrijkste bevindingen geïntegreerd en ingebed in het concept van sensory gating en de thalamocortical dysrhythmia hypothesis. Bovendien weidt de algemene discussie uit over methodologische overwegingen en biedt het een vooruitblik. De gecombineerde bevindingen van dit proefschrift laten zien dat formele en temporele voorspellingen in vroege auditieve EEG responsen veranderd waren bij oudere volwassenen, terwijl ze intact leken bij het vergelijken van personen met en zonder tinnitus. Daarnaast leek klassieke sensory gating (d.w.z. beoordeeld aan de hand van positievoorspellingen) intact bij personen met en zonder tinnitus. In het algemeen veranderde de formele en temporele voorspellingsvaardigheden dus tijdens het ouder worden en bij personen met tinnitus, wat wijst op een veranderde auditieve verwerking zoals geïndexeerd door vroege auditieve componenten bij oudere volwassenen, terwijl de ervaring van tinnitus het functioneren van selectieve auditieve aandacht zou kunnen hebben aangetast. Verder bood de thalamocortical dysrhythmia hypothesis een waardevol kader om veranderd corticaal en subcorticaal functioneren te koppelen aan tinnitus. Vervolgens werd het concept van sensory gating besproken, wat leidde tot de suggestie om niet alleen perceptie en aandacht, maar ook timing te integreren. Tot slot werd gesuggereerd dat toekomstig onderzoek een continuüm van hallucinatoire ervaringen zou moeten overwegen, waarbij tinnitus als een vorm van fantoomperceptie tussen auditieve illusies en 'echte' hallucinaties in kan liggen.