

Samenvatting

De studies in dit proefschrift richten zich op de effectiviteit van diepe hersenstimulatie (DBS) in centrale auditieve structuren op tinnitusonderdrukking in een preklinische setting (Deel I), evenals centrale mechanismen die ten grondslag liggen aan tinnitus en DBS (Deel II). Resultaten van het onderzoek worden vertaald van *bench to bedside* in een protocol voor een eerste klinische pilotstudie naar DBS bij patiënten met ernstige, refractaire tinnitus (Deel III).

Deel I

Hoofdstuk 1 geeft een overzicht van de huidige ontwikkelingen op het gebied van neuromodulatie en specifiek DBS voor de behandeling van tinnitus. Het beschrijft aanwijzingen dat DBS abnormale neuronale activiteit in een complex netwerk kan onderbreken en op deze manier tinnitus zou kunnen verminderen. De dorsale cochleaire kern (DCN), colliculus inferior (IC) en corpus geniculatum mediale van de thalamus (MGB) zijn drie auditieve structuren die een verhoogde spontane neuronale vuurfrequentie en synchroniciteit vertonen in tinnitus. Dit maakt deze structuren veelbelovend voor toepassing van DBS om tinnitus te onderdrukken. Tot op heden ontbreekt voldoende preklinisch bewijs om een klinische toepassing van DBS te ondersteunen of juist te ontmoedigen.

Hoofdstuk 2 beschrijft het onderzoek naar het effect van bilaterale hoogfrequente stimulatie (HFS) van de DCN op lawaai-geïnduceerde tinnitus bij ratten. Na geluidstrauma werd getest of de dieren tinnitus hadden, met een hiervoor ontwikkeld startle-response paradigma, genaamd *gap prepulse inhibition of the acoustic startle* (GPIAS). Ook werd gecontroleerd of het gehoor aan de contralaterale zijde behouden bleef, door het meten van auditieve hersenstem responsen. Gedragstesten gaven aan dat tinnitus onderdrukt kon worden met HFS, zonder meetbaar effect op de gehoordrempel. Deze resultaten komen overeen met die van een eerdere studie van onze groep over DBS van de IC. HFS had geen effect op de expressie van c-FOS in de centrale auditieve kernen. Dit impliceert dat HFS niet simpelweg neuronale activiteit stimuleert of remt, maar eerder neuronale vuurpatronen en synchroniciteit beïnvloedt binnen het pathofysiologische tinnitus netwerk.

Hoofdstuk 3 betreft een methodologisch vergelijkbare preklinische studie waarin de werkzaamheid van DBS van de MGB wordt geëvalueerd. Ook in deze studie vonden we een positief effect van HFS in ons tinnitus-model. Dit effect is meetbaar gedurende ten minste enkele minuten na stimulatie. In tegenstelling tot HFS had laagfrequente stimulatie (LFS) geen effect op tinnitusgedrag. Metingen met de *elevated zero maze* en *open field test* lieten geen angst- of beweging gerelateerde bijwerkingen zien tijdens HFS. De bevinding dat specifiek HFS, en niet LFS, van meerdere structuren in het auditieve systeem tinnitus kan verminderen, pleit voor de hypothese dat HFS pathologische oscillaties in het tinnitus netwerk kan doorbreken. De werking van HFS is anders dan van LFS, waarvan bekend is dat de laatste juist neuronale activiteit stimuleert. Deze studie bevestigt de prominente rol van de MGB in de pathofysiologie van tinnitus. De beschikbare literatuur is schaars, er zijn slechts een handvol artikelen over dit onderwerp gepubliceerd.

Deel II

In **Hoofdstuk 4** hebben we ons eerst gericht op de invloed van geluidstrauma op de neurofysiologische karakteristieken in de MGB. In totaal hebben we de activiteit van 214 afzonderlijke neuronen gemeten in zowel ratten die blootgesteld waren aan geluidstrauma als ook gezonde controles. Op basis van de reactie van de neuronen op geluiden, classificeerden we de responsen in vier typen: snelle, persisterende, onderdrukte of afwezige responsen. Onze bevindingen suggereren een verschillende rol voor afzonderlijke functionele klassen van neuronen in relatie tot geluidstrauma. Het blijkt dat snel reagerende neuronen minder of niet responsief worden, zonder dat de spontane vuurfrequentie verandert. We stelden dat deze neuronen voornamelijk betrokken zijn bij mechanismen voor gehoorverlies. Zowel persisterende als onderdrukt reagerende neuronen vertoonden een spontane overactiviteit na geluidstrauma, zonder dat de stimulus-gedreven activiteit veranderde. Mogelijk zijn deze neuronen verantwoordelijk voor fantoomperceptie bij tinnitus. In het tweede deel van dit hoofdstuk presenteren we het effect van HFS op spontane *local field potentials* in de MGB. Specifiek keken we naar de synchroniciteit tussen de thalamus en cortex, welke in tinnitus verstoord kan zijn. De resultaten tonen aan dat HFS van de MGB deze thalamocorticale synchronisatie onderdrukt, specifiek in bèta en gamma frequentiebanden. Op basis van deze bevindingen suggereren wij dat

thalamocorticale desynchronizatie een onderliggend mechanisme kan zijn van tinnitus onderdrukking door MGB DBS.

Hoofdstuk 5 beschrijft het onderzoek naar de rol van de MGB in *sensory gating* en wat de invloed is van geluidstrauma en DBS. We vonden de eerste aanwijzingen dat auditieve filtering optreedt op het niveau van de MGB in ratten, op basis van variatie van de toonhoogte, positie en regelmatigheid van auditieve stimuli. We vonden aanwijzingen dat *sensory gating* verminderd was in de dieren die waren blootgesteld aan geluidstrauma, aangezien er geen verschil was in de amplitudes van de *evoked potentials* bij verschillen in temporele regelmaat. Ook waren *evoked potentials* verhoogd na geluidstrauma, wat mogelijk veroorzaakt wordt door verhoogd synchroon vuren van neuronen. Wij vonden geen bewijs dat DBS de *sensory gating* functie herstelde. Toch leidde DBS tot een significante afname van de verhoogde amplitudes van de *evoked potentials*, wat specifiek was voor de aan geluidstrauma blootgestelde diergroep.

Deel III

De eerste stap om onze bevindingen te vertalen naar een klinische toepassing is een first-in-human pilotstudie, waarvan het protocol is beschreven in **Hoofdstuk 6**. Het huidige preklinische onderzoek naar de werkzaamheid van DBS bij tinnitus en de literatuur hierover, wijst in de richting van de MGB als hersenstructuur van eerste keuze voor klinische DBS bij ernstige tinnitus. Het protocol beschrijft een dubbelblinde cross-over pilotstudie naar DBS van de MGB bij zes patiënten met ernstige, therapieresistente tinnitus. Het belangrijkste doel van deze studie is het evalueren van de veiligheid en uitvoerbaarheid van de behandeling. Secundaire uitkomsten zijn de ernst van tinnitus (gemeten met Tinnitus Functional Index, (TFI)), tinnitus luidheid en last (gemeten middels visueel analoge schaal, (VAS)), gehoor, kwaliteit van leven en cognitief en psychologisch functioneren. Bovendien worden neurofysiologische metingen verricht, wat een unieke mogelijkheid is om meer inzichten te krijgen in de functie van de MGB.

Naast aanbevelingen voor de klinische praktijk, gaat de algemene discussie in **Hoofdstuk 7** in op onze preklinische opzet en de beperkingen daarvan, op de vraag welke hersenstructuur de voorkeur heeft voor DBS bij tinnitus en

reflecteren we op de inzichten die we gekregen hebben van onze elektrofysiologische studies.