

Exploring deep brain stimulation as a treatment for tinnitus

Citation for published version (APA):

Smit, J. V. (2018). *Exploring deep brain stimulation as a treatment for tinnitus*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20180921js>

Document status and date:

Published: 01/01/2018

DOI:

[10.26481/dis.20180921js](https://doi.org/10.26481/dis.20180921js)

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

In this thesis, the first step was to test our main hypothesis - tinnitus can be treated by deep brain stimulation (DBS)- by conducting a review and two questionnaire studies. The basis for this hypothesis is the current concept of the pathophysiology of tinnitus, which is discussed in the first section of the review (**Chapter 2**). According to this concept, cochlear damage leads to deafferentation of the eighth cranial nerve, which in turn exerts increased neuronal activity in the central nervous system. Several subcortical auditory and non-auditory regions show increased spontaneous activity, neuronal bursting and/or synchrony. In the review, potential auditory regions for DBS were chosen after analysis of literature; the cochlear nucleus, inferior colliculus and medial geniculate body of the thalamus. Potential non-auditory regions are the caudate nucleus, the ventral intermediate nucleus of the thalamus and the nucleus accumbens. One particular interesting region is the inferior colliculus; an important region in both the classical and non-classical auditory pathway, and directly and indirectly projected to the limbic system. The rationale behind the effect of DBS on tinnitus is mainly based upon the finding that DBS mimics a lesioning effect, thus decreasing hyperactivity in the pathological brain regions. Since it is unlikely that DBS only inhibits neuronal activity, the theory that DBS disrupts pathological activity seems to be more plausible.

DBS is already a clinical accepted treatment for Parkinson's disease and essential tremor. To find out whether DBS has any effect on tinnitus in the current targeted brain structures we performed a questionnaire study (**Chapter 3**). The most frequently targeted brain targets were the subthalamic nucleus, ventral intermediate nucleus of the thalamus and globus pallidus. In this study we compared outcomes of tinnitus questionnaires before and during DBS and we demonstrated that DBS has a favorable effect on tinnitus. The subthalamic nucleus was the only target that reached statistical significant difference. Despite these beneficial effects on tinnitus by stimulating non-auditory structures, stimulation of auditory structures which are more directly related to the core pathology of tinnitus seems to have more potential.

Despite that DBS is a minimally invasive surgery; there are associated risks, complications and costs. To assess whether patients are willing to undergo (minimally) invasive procedures such as DBS, we assessed a survey study among tinnitus patients (**Chapter 4**). The willingness of acceptance was assessed for hearing aids, cochlear implantation, cortical stimulation and DBS. We found that around one-fifth of the patients would be reasonably willing to accept invasive treatments and one-fifth would be fully willing to undergo invasive treatment. A weak correlation was found between acceptance of invasive treatments and tinnitus severity, and moderate correlations were found between acceptance of risks and tinnitus severity. Severe tinnitus sufferers seem to have higher acceptance towards invasive treatments; however, the associations are too weak to draw the conclusion that invasive treatments should only be offered to severe tinnitus sufferers. In addition we found that patients who already attempted one or more treatments were more eager to undergo an invasive therapy. In this light, it is important to realize that these forms of treatments are often a last-resort treatment, and with a

comprehensive informed consent, risks and benefits have to be carefully weighted.

The second step in this thesis was to test our hypothesis with a tinnitus animal model (**Chapter 5**). The used animal model relies on the gap detection reflex procedures. Tinnitus-like behavior was demonstrated in 16 and 20 kHz frequency bands, which is likely related to the induced 16 kHz octave-banded hearing loss. We demonstrated that DBS in the external cortex of the inferior colliculus reduced behavioral signs of tinnitus. The most plausible side-effect of DBS in auditory structures is hearing loss. In the study, hearing thresholds of broadband noise were assessed with reflex procedures. We did not see any deterioration of hearing during DBS.

In **Chapter 6** a more clinical relevant method of hearing assessment was measured with use of the auditory brainstem response during DBS in the central nucleus of the inferior colliculus. This nucleus is more primarily involved in auditory processing than the external nucleus of the inferior colliculus. It was demonstrated that the latency and amplitude of the auditory brainstem response did not change during DBS. Similar results were seen during DBS of the dentate cerebellar nucleus, a non-auditory structure related to tinnitus. These findings suggest that DBS in the auditory and non-auditory structures can be performed without hampering physiological processing of auditory information.

Samenvatting

De eerste stap in dit proefschrift was om onze hypothese - tinnitus kan worden behandeld door diepe hersenstimulatie (diep brain stimulation; DBS) - te toetsen aan de hand van een literatuurstudie en twee vragenlijststudies. Deze hypothese is gebaseerd op de huidige opvatting over de pathofysiologie van tinnitus en wordt beschreven in een literatuurstudie (**Hoofdstuk 2**). Volgens deze hypothese leidt schade aan de cochlea tot deafferentatie van de achtste hersenzenuw waardoor er een verhoging van de neuronale activiteit in het centraal zenuwstelsel optreedt. Verschillende auditieve en niet-auditieve hersengebieden laten verhoogde spontane activiteit, neuronale 'bursting' en/of synchroniteit zien. In de literatuurstudie worden de volgende potentiële auditieve hersengebieden beschreven; de nucleus cochlearis, colliculus inferior en corpus geniculatum mediale van de thalamus. Potentiële niet-auditieve gebieden zijn de nucleus caudatus, nucleus ventralis intermedius van de thalamus en de nucleus accumbens. Een bijzonder interessant gebied is de colliculus inferior; dit is een belangrijke structuur in zowel de klassieke als de niet-klassieke auditieve route en projecteert via directe en indirecte routes naar het limbische systeem. De achterliggende gedachte van het effect van DBS op tinnitus is gebaseerd op de bevinding dat DBS hetzelfde effect heeft als het aanbrengen van een laesie, namelijk het verminderen van hyperactiviteit in pathologische hersengebieden. Omdat het onwaarschijnlijk is dat DBS neurale activiteit alleen inhibiteert, lijkt de theorie dat DBS pathologische activiteit 'ontwricht' meer plausibel.

DBS wordt op dit moment in de kliniek toegepast voor patiënten met de ziekte van Parkinson en voor essentiële tremor. Er werd een vragenlijststudie verricht (**Hoofdstuk 3**) waarbij onderzocht werd of DBS in de huidige geïmplanteerde hersenstructuren effect heeft op tinnitus. De meest gestimuleerde hersenkernen waren de nucleus subthalamicus, nucleus ventralis intermedius van de thalamus en globus pallidus. We vergeleken de uitkomsten van tinnitus vragenlijsten voor en tijdens DBS en we toonden aan dat DBS een positief effect heeft op tinnitus. De nucleus subthalamicus was het enige gebied waarbij de verbetering statistisch significant was. Ondanks dit positieve effect op tinnitus tijdens stimulatie van niet-auditieve gebieden, lijken auditieve gebieden - die directer gerelateerd zijn aan de bron van tinnitus - meer potentie te hebben.

Ondanks dat DBS minimaal invasieve chirurgie is, zijn er geassocieerde risico's, complicaties en kosten. Om uit te zoeken of patiënten bereid zijn om (minimaal) invasieve therapieën zoals DBS te ondergaan, hebben wij een enquête gehouden onder tinnitus patiënten (**Hoofdstuk 4**). De bereidheid voor acceptatie werd onderzocht voor hoortoestellen, cochleaire implantatie, corticale stimulatie en DBS. Uit de enquête kwam naar voren dat ongeveer één vijfde van de patiënten deels bereid was om invasieve behandelingen te ondergaan en één vijfde volledig bereid was om invasieve behandelingen te ondergaan. Een zwakke correlatie werd gevonden tussen acceptatie van invasieve behandelingen en de ernst van tinnitus, en een matige correlatie werden gevonden tussen acceptatie van risico's en de ernst van tinnitus. Patiënten met ernstig tinnitus lijken een hogere acceptatie te hebben voor invasieve behandelingen; deze associaties zijn echter te zwak om de conclusie te trekken dat invasieve

behandelingen alleen aan patiënten met ernstig tinnitus mogen worden aangeboden. Daarnaast vonden we dat patiënten die al één of meerdere behandelingen hadden geprobeerd, meer belangstelling hadden om een invasieve therapie te ondergaan. Om deze reden is het belangrijk te beseffen dat deze vormen van behandelingen vaak een laatste behandelingsoptie zijn, en met een uitgebreide informed consent moeten de risico's en voordelen nauwkeurig worden afgewogen.

De tweede stap in dit proefschrift was het toetsen van onze hypothese aan de hand van een diermodel voor tinnitus (**Hoofdstuk 5**). Het gebruikte diermodel is gebaseerd op een gap-detectie reflex test. Gedrag passende bij tinnitus werd gezien in 16 en 20 kHz frequentiebanden, wat waarschijnlijk gerelateerd is aan het geïnduceerde gehoorverlies in de 16 kHz octaafband. We toonden aan dat tijdens DBS in de nucleus externus van de colliculus inferior minder gedragsmatige kenmerken passende bij tinnitus werden gezien. De meest plausibele bijwerking van DBS in auditieve gebieden is gehoorverlies. In deze studie werden gehoordrempels van breedbandruis gemeten met een reflex test. We zagen hierbij geen verslechtering van gehoor tijdens DBS.

In **Hoofdstuk 6** werd een meer klinisch relevante methode van gehoorbepaling gemeten met de auditory brainstem response tijdens DBS in nucleus centralis van de colliculus inferior. Deze kern is primair meer betrokken bij de auditieve verwerking dan de nucleus externus van de colliculus inferior. Er werd aangetoond dat de latentietijd en amplitude van de auditory brainstem reponse niet veranderden tijdens DBS. Vergelijkbare resultaten werden gezien tijdens DBS van de nucleus dentatus, een niet-auditieve structuur gerelateerd aan tinnitus. Deze bevindingen suggereren dat DBS in de auditieve en niet-auditieve structuren kan worden uitgevoerd zonder dat de fysiologische verwerking van auditieve informatie wordt belemmerd.

