

Silencing neural symphonies with deep brain stimulation

Citation for published version (APA):

van Zwieten, G. (2021). *Silencing neural symphonies with deep brain stimulation*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20210709gz>

Document status and date:

Published: 01/01/2021

DOI:

[10.26481/dis.20210709gz](https://doi.org/10.26481/dis.20210709gz)

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 studies presented in this thesis examined the efficacy of deep brain stimulation (DBS) in central auditory structures on tinnitus suppression in preclinical setting (Part I), as well as neural mechanisms underlying tinnitus pathophysiology and DBS (Part II). These findings are translated from bench to bedside in a protocol for a first-in-human clinical pilot study on DBS in severe, refractory tinnitus (Part III).

Part I

Chapter 1 describes current developments in the field of neuromodulation and specifically DBS for tinnitus suppression. There is growing evidence that DBS might be able to interrupt altered neuronal activity within the complex tinnitus network and herewith suppress tinnitus. The dorsal cochlear nucleus (DCN), inferior colliculus (IC) and medial geniculate body of the thalamus (MGB) are auditory structures that show increased spontaneous firing and synchronicity in tinnitus, which make it candidate targets for DBS. However, preclinical evidence is currently lacking and required to support or discourage clinical application of DBS in tinnitus.

Following this, **Chapter 2** assesses the effect of bilateral high frequency stimulation (HFS) of the DCN on noise-induced tinnitus in rats. After noise trauma, tinnitus was confirmed with gap-prepulse inhibition of the acoustic startle response paradigm (GPIAS), whilst contralateral hearing was preserved as measured with Auditory brainstem responses (ABR). Behavioral testing showed tinnitus suppression during HFS. HFS did not influence hearing thresholds. These results are in line with a previous study within our group on DBS of the IC. Regarding DBS mechanisms, HFS did not change c-FOS expression in the central auditory pathway. This implies that HFS does not simply stimulates or inhibits neuronal activity, but rather influences firing patterns and synchronicity within the pathophysiological tinnitus network.

Chapter 3 involves a methodologically similar preclinical study in which the efficacy of MGB-DBS is evaluated. Here, we found a direct and residual suppressing effect on tinnitus during HFS. On the contrary, low frequency stimulation (LFS) did not suppress tinnitus behavior. No anxiety or locomotor related side-effects were observed during HFS, as measured with the elevated

zero maze and open field test. We postulated that HFS indeed causes an information lesion by eliminating pathological oscillations, which is dissimilar to the effect of LFS which is known to stimulate neuronal activity. This study confirms the prominent role of the MGB in tinnitus pathophysiology. Yet, available literature is sparse and only a handful of papers have been published on this matter.

Part II

In **Chapter 4** we first aimed to characterize electrophysiological hallmarks in the MGB after noise-exposure. In total, we recorded activity of 214 single units in noise-exposed tinnitus animals and unexposed controls. We classified all recorded neurons into four response types: fast, sustained, suppressed and no responses. Novel findings suggest a distinct role for separate functional classes of neurons after noise trauma. Fast responding neurons become less or non-responsive without a change to the spontaneous firing rate. We hypothesized that these neurons are mainly involved in hearing loss mechanisms. Sustained and suppressed responding neurons exhibited increased spontaneous firing, without a change to the stimulus driven activity. Possibly, this increased activity is responsible for phantom perception in tinnitus. In the second part of this chapter we present the effect of HFS on spontaneous local field potentials in the MGB. Our findings show that HFS of the MGB suppressed thalamocortical synchronization in beta and gamma frequency bands. In the light of thalamocortical dysrhythmia in tinnitus, we proposed that desynchronization is an underlying mechanism of tinnitus suppression by MGB DBS.

Chapter 5 explores the role of the MGB in sensory gating in noise-exposed and control subjects before and directly after MGB DBS. We found first evidence that thalamic filtering occurs at the level of the MGB in rats, concerning stimulus pitch, position and regularity. Noise-exposure abolished the effect of temporal regularity on evoked potentials' amplitudes, indicating that sensory gating is reduced in noise-exposed tinnitus animals. Furthermore, evoked potentials were overall increased after noise-trauma, possibly because of increased synchronous firing. We did not find evidence that DBS restored sensory gating function. Still, DBS led to a significant overall decrease in evoked potentials, which was specific to the noise-exposed group.

Part III

The first step in translating our findings to clinical practice is the protocol for a first-in-human pilot trial, as presented in **Chapter 6**. Based on current preclinical evidence and available literature, targeting subcortical auditory structures with DBS seems a promising approach. Taking surgical risks into account, the MGB became the target of our first choice, as this nucleus is best accessible using stereotaxy. The chapter describes a protocol for a double-blind crossover clinical pilot trial on DBS of the MGB in six patients with severe, refractory tinnitus. The primary focus of this study is to evaluate safety and feasibility (acceptability). Secondary objectives are tinnitus severity as measured with the Tinnitus Functional Index (TFI), tinnitus loudness and distress, hearing, cognitive and psychological functions, quality of life and neurophysiological characteristics.

Besides recommendations for clinical practice, the general discussion in **Chapter 7** addresses our preclinical setup and its limitations, the question which target is preferred for DBS in tinnitus and reflects on what has been learned from our electrophysiological studies.

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 hersenstam 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 tinnitusedrag. 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 elektrofyysiologische studies.